

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 5589

THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Pierre-Etienne BOST

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

Sujet de la thèse : ÉTUDE DES EFFETS D'ORIENTATION DE CHAINES
OXYGÉNÉES OU AZOTÉES LORS DE L'HYDROXY-
LATION DE QUELQUES DÉRIVÉS AROMATIQUES.

Soutenue le **30 AVR. 1971**
Avril 1971 devant la Commission d'Examen

MM. M. JULIA *Président*

J. J. BASSELIER }
R. PAUL } *Examineurs*

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 5589

THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Pierre-Etienne BOST

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

Sujet de la thèse : ÉTUDE DES EFFETS D'ORIENTATION DE CHAINES
OXYGÉNÉES OU AZOTÉES LORS DE L'HYDROXY-
LATION DE QUELQUES DÉRIVÉS AROMATIQUES.

Soutenue le Avril 1971 devant la Commission d'Examen

MM. M. JULIA	Président
J. J. BASSELIER	} Examinateurs
R. PAUL	



A Monsieur M. JULIA

Professeur à la faculté des Sciences

Chef du Service de Chimie Thérapeutique

A l'Insitut PASTEUR

A Monsieur J.J. BASSELIER

Professeur à l'université de PARIS VI -

A Monsieur R. PAUL

Directeur scientifique de la Société des Usines
Chimiques RHONE-POULENC

Professeur à la Faculté Libre d'ANGERS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543732_0028

Je tiens à vous remercier de l'intérêt que vous avez
bien voulu me témoigner en acceptant de me recevoir
à l'Institut Pasteur.

Je tiens à vous dire que j'ai été très heureux
de rencontrer le Professeur Paul Joubert, directeur de
l'Institut, qui a bien voulu accepter mes recherches, et il
m'a permis de travailler sous sa direction et de faire
connaître mes travaux à l'Institut Pasteur.

Je suis très reconnaissant à Monsieur le
Professeur Raymond PAUL de l'intérêt qu'il a pris
dans l'avancement de mes recherches et de m'avoir
admis à la Société des Veilles Chimiques de l'Institut
Pasteur, ce qui m'a permis de me consacrer plus
librement à mon travail.

Enfin, je ne saurais oublier mes collègues
du Laboratoire de l'Institut Pasteur, et plus
particulièrement mes amis, les Professeurs Joubert
et J. L. L. qui ont contribué grandement à faciliter
mon travail.

**A CAROLINE, ma femme,
A mes Parents.**

Le travail exposé dans cette thèse a été effectué dans le Service De Chimie Thérapeutique de l'Institut PASTEUR.

Je tiens à exprimer ma très vive gratitude à Monsieur Le Professeur Marc JULIA, inspirateur de cette thèse, qui a bien voulu diriger mes recherches. Qu'il soit remercié des conseils judicieux et des riches enseignements qu'il m'a sans cesse prodigués dans mon travail.

Je suis très reconnaissant à Monsieur Le Professeur Raymond PAUL de l'intérêt constant qu'il a pris dans l'avancement de ces recherches et je remercie vivement la Société Des Usines Chimiques RHONE-POULENC de l'aide financière qu'elle a bien voulu m'accorder pour réaliser ce travail.

Enfin, je ne saurais oublier tous mes collègues du laboratoire dont l'aide, les fructueuses discussions et l'amitié ont contribué grandement à faciliter ces travaux.

S O M M A I R E

INTRODUCTION.

- Hydroxylation enzymatique et chimique..... I
- Hydroxylation sélective d'une position; effet directeur..... 2

CHAPITRE I

- Synthèse du méthoxy-I-phénoxy-2-éthane et phénols dérivés; Diméthylamino-I-phénoxy-2-éthane et produits phénoliques dérivés ; dosage..... 25
- Synthèse d'esters phényliques..... 32
- Dosage des diphénoles..... 35
- Mesure des constantes de stabilité des divers substrats..... 38

CHAPITRE II

- Hydroxylation par le réactif de FENTON .
Mécanisme de réaction..... 43
- Effet d'orientation d'une chaîne non détachable dans la réaction de FENTON..... 50

CHAPITRE III

- Réactions d'HAMILTON et d'UDENFRIEND.
Mécanisme de réaction..... 74
- Effet d'orientation d'une chaîne non détachable lors de ces réactions..... 93

CONCLUSION..... 102

PARTIE EXPERIMENTALE..... 103

BIBLIOGRAPHIE..... 145

INTRODUCTION.

L'oxydation des substrats aromatiques en dérivés phénoliques est une de leurs réactions biologiques les plus importantes. Et un très grand nombre de composés aromatiques sont métabolisés dans l'organisme par hydroxylation enzymatique.

Si l'on connaît quelques systèmes chimiques qui se rapprochent de ces réactions, leur intérêt synthétique semblait jusqu'à présent restreint. Néanmoins, leur étude et celle de leur mécanisme laissent espérer une voie d'accès à la compréhension des mécanismes enzymatiques.

Ces réactions d'hydroxylations enzymatiques se traduisent par l'introduction d'un ou plusieurs groupements hydroxyles sur le noyau aromatique. Et cette réaction est catalysée par

différents types d'enzymes, monooxygénases, dioxygénases...

La source d'oxygène est le plus fréquemment l'oxygène moléculaire mais l'oxygène peut également provenir d'une molécule d'eau ou d'autres composés. Très souvent, le métabolisme des composés aromatiques comme celui des lipides débute par hydroxylation, très probablement parce que ces composés sont déficients en oxygène et nécessitent une oxydation pour devenir biologiquement actifs ou plus solubles dans l'eau.

A cause de leur caractère hydrophobe, c'est l'oxygène moléculaire plutôt que l'eau qui est l'agent hydroxylant préférentiel. Les catalyseurs de réactions sont alors les oxygénases ou monooxygénases, tandis que l'introduction des deux atomes d'oxygène provenant d'une même molécule fait appel aux dioxygénases: Ainsi la formation du catéchol à partir de l'anthranilate (69) et à partir du benzène (22) (79). Mais on peut trouver également des groupes OH dont l'atome d'oxygène provient surtout de l'eau: C'est le cas des constituants des acides nucléiques, telles les purines et les pyrimidines dont les noyaux sont à caractère hydrophile, ainsi l'acide hydro-6-nicotinique à partir de l'acide nicotinique (28) et l'hydroxylation des ptéridines en 6 (62).

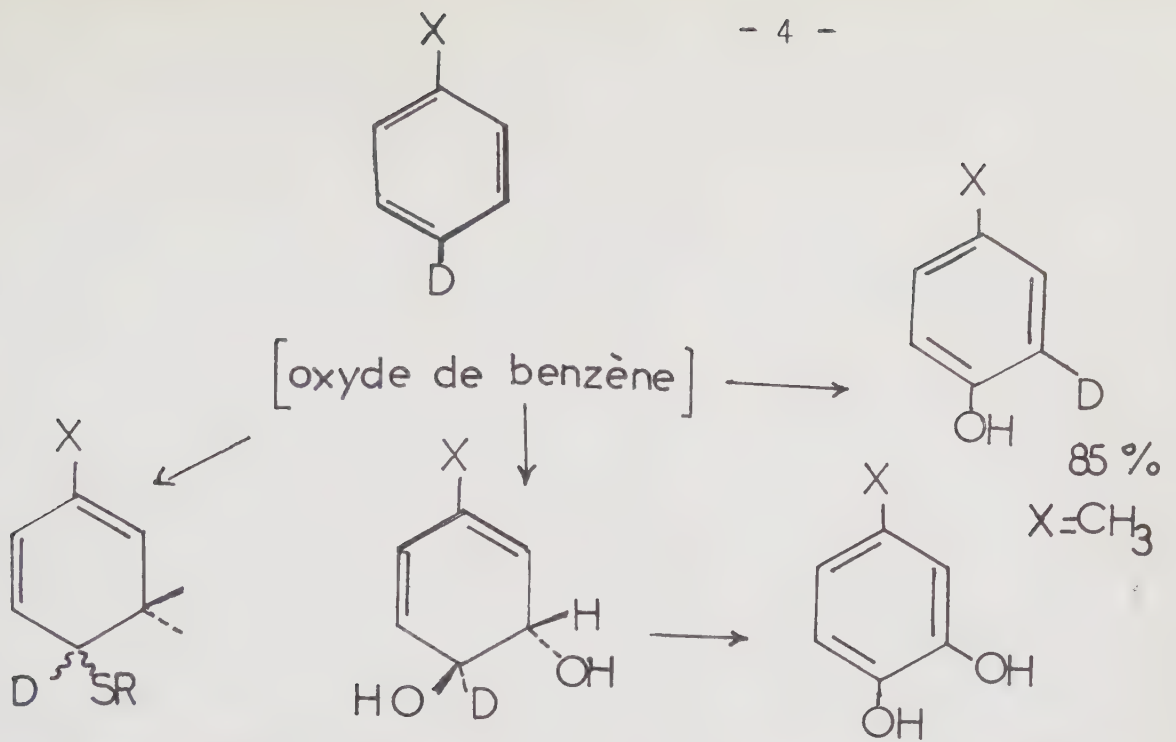
L'étude des monooxygénases _ qui incluent des enzymes spécifiques comme la phénylalanine hydroxylase, tyrosine hydroxylase, tryptophane hydroxylase ou non spécifiques telles que les oxygénases métabolisantes des microsomes du foie - a permis de mettre en évidence leur activité catalytique dans diverses réactions telles que formation d'un époxyde, déalkoxylation, déamination, aromatisation ..

Et les récentes études effectuées avec des substrats marqués isotopiquement à des positions déterminées ont fait apparaître une migration intramoléculaire induite par hydroxylation ou "NIH Shift" qui semble une conséquence fréquente des hydroxylation enzymatiques (23).

Les enzymes des microsomes conviennent parfaitement à l'étude du mécanisme d'hydroxylation aromatique à cause d'un grand nombre possible de substrats. Bien que ces enzymes semblent catalyser une hydroxylation directe du noyau, il semble que l'oxygène moléculaire est incorporé dans le substrat et forme des oxydes d'arène intermédiaires. Ce terme d'oxyde d'arène se rapporte aux composés d'époxydation d'une double liaison du noyau aromatique. Par isomérisation de valence, de tels composés peuvent exister sous la forme d'oxiranes, cycle à 3 adjacent au cycle aromatique, ou sous forme ouverte en un hétérocycle à 7 chaînons, l'oxépine.

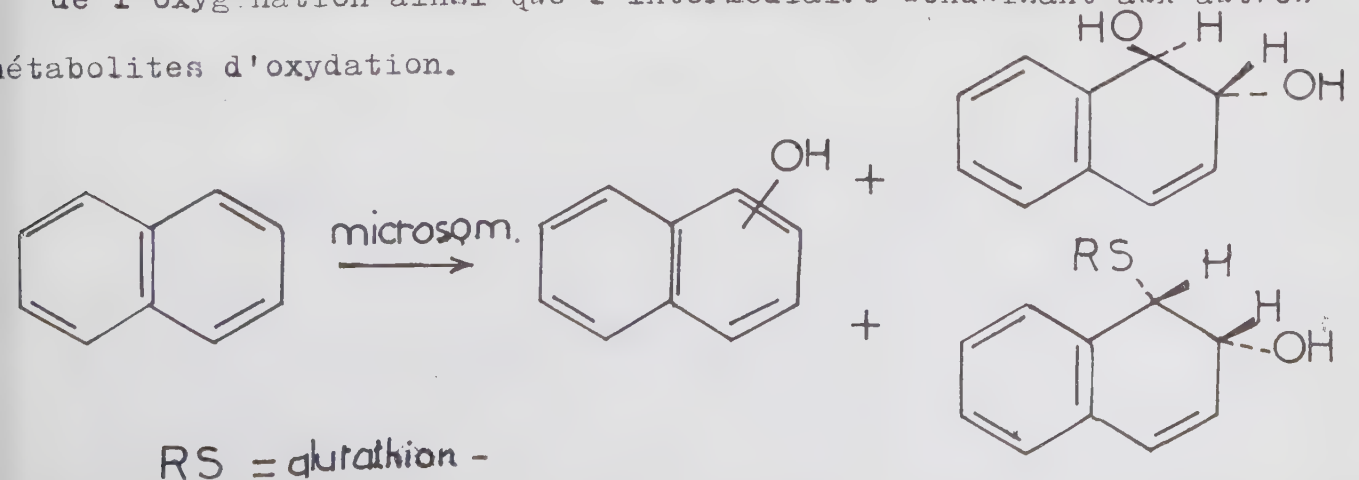
Ces composés s'isomérisent rapidement en phénols (75). L'étude du mécanisme se traduit par la vérification des trois conditions suivantes:

I) Les oxydes d'arène sont transformés enzymatiquement ou non en tous les produits formés dans les systèmes biologiques à partir du substrat aromatique correspondant. C'est le cas de l'oxyde de benzène qui, d'après JERINA et Coll, se transforme en phénol (-) trans dihydro I-2, dihydroxy I-2 benzène, catéchol et S dihydro I-2, dihydroxy I-2- phényl glutathion (36) qui sont tous des métabolites connus du benzène in vivo.



II) Les oxydes d'arène lors de leur réarrangement en phénols doivent montrer les caractéristiques de formation enzymatique des phénols : direction et distribution de l'hydroxylation, importance et direction du "NIH Shift" par exemple. Ainsi le D.4 Toluène 3.4 oxyde se réarrange d'après JERINA et DALY en hydroxy 4-D-3 Toluène avec une rétention de deutérium d'environ 85% (38).

III) L'oxyde d'arène est effectivement formé dans un système biologique : JERINA et coll (37) (39) ont démontré que l'oxyde de naphtalène se forme en présence d'un système hydroxylant de microsome, à partir de naphtalène et que cet oxyde est le produit initial de l'oxygénation ainsi que l'intermédiaire conduisant aux autres métabolites d'oxydation.



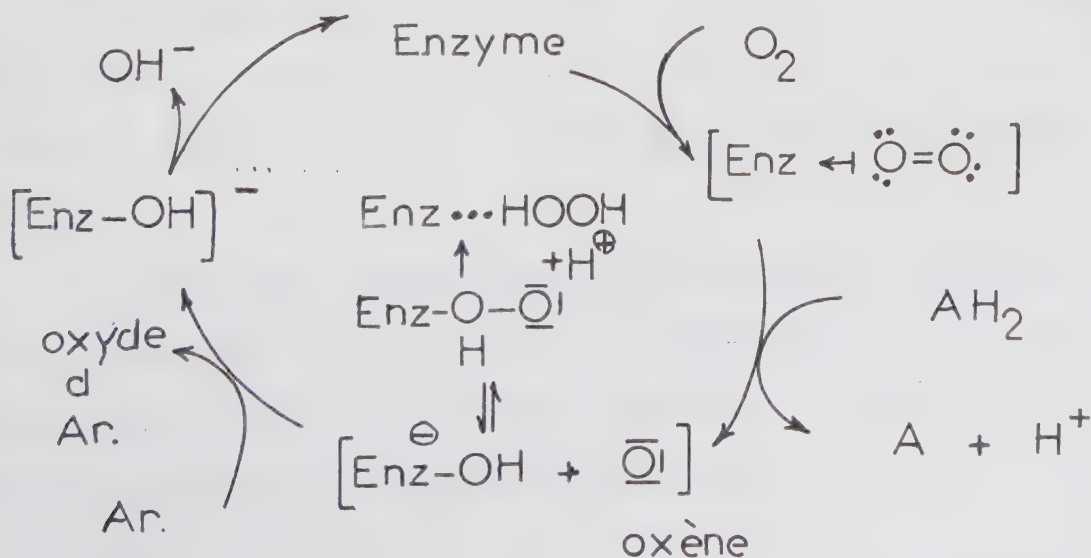
Il semble cependant d'après HAYASHI (29) que l'extrapolation de ces mécanismes aux systèmes catalyseurs d'une hydroxylation simple ne soit pas encore justifiée ; Ainsi GIBSON, KOSH et MALLIO (22) (21) ont montré l'existence d'un peroxyde cyclique au lieu d'un époxyde comme intermédiaire dans la conversion de benzène en catéchol avec un extrait brut de Pseudomonas.

Quant à la nature de l'oxydant lors de ces réactions enzymatiques, il est difficile de la préciser jusqu'à présent.

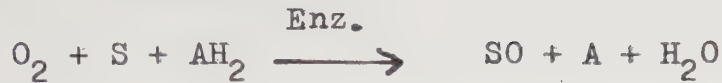
ULLRICH et STAUDINGER (65) (72) ont suggéré déjà un mécanisme faisant intervenir un atome d'oxygène activé avec 6 électrons ou "oxène" par analogie avec les carbènes et nitrènes, espèces isoélectroniques. Mais l'on a pas encore pu vérifier la possibilité d'addition d'atome d'oxygène sur un aromatique, fournissant l'oxyde d'arène qui s'isomériserait en phénol.

Néanmoins, en 1957 MASON (53) considèrerait l'enzyme lié à un atome d'oxygène neutre comme étant l'oxydant.

HAMILTON par la suite (30) a émis l'hypothèse du mécanisme suivant très proche de celui proposé actuellement par JERINA et DALY : (40)



L'intérêt de ce mécanisme



réside dans le fait qu'il répond aux caractéristiques des oxydases à fonction mixte et qu'il inclue la possibilité de génération de peroxyde (66).

SYSTEMES CHIMIQUES HYDROXYLANT :

Les procédés d'oxydo-réduction sont décrits avec une assez grande précision dans les systèmes chimiques ou biochimiques. Cependant, une grande difficulté rencontrée pour simuler les systèmes Redox biochimiques provient du manque de spécificité des systèmes chimiques et de la nécessité d'utiliser des conditions plus vigoureuses. L'étude comparative est néanmoins possible entre ces systèmes chimiques et les hydroxylases non spécifiques qui font intervenir les dérivés benzéniques étrangers à l'organisme, les ions de métaux de transition et un donneur d'électrons telle la pyridine ou des coenzymes à flavine mononucléotide.

On peut diviser les modèles chimiques en deux groupes se différenciant par la source de l'oxygène du groupement OH.

a). Systèmes hydroxylant mettant en jeu l'eau oxygéné.

C'est le cas du système de FENTON (ions ferreux H_2O_2), (54)(9)(6), ou des réactifs d'HAMILTON (Fe^{+++} catéchol en quantité catalytique H_2O_2), (31) (32)

b). Systèmes hydroxylant mettant en jeu l'oxygène moléculaire.

En 1954, UDENFRIEND et Coll (73) (2) proposaient un système d'hydroxylation, modèle, solution d'acide ascorbique d'ions ferreux chélatés par l'éthylènediamine tétracétate disodique (EDTA) en

tampon phosphate à 6,8. Ce système a été étudié sur des substrats d'acides aminés avec succès par DALGLIESH (10) et S.LISSITZKY et Coll (52). On connaît également de nombreux modèles chimiques faisant intervenir l'oxygène moléculaire (30), (33), (55) (56) (3) (II).

c) Systèmes hydroxylants utilisant les peroxydes ou peracides.

L'oxydation des aromatiques par les peracides est connue depuis longtemps. En dehors des quinones obtenues à partir des phénols ou naphthols, R.D.CHAMBERS et Coll (8), dans l'étude de l'oxydation du m-xylène par l'acide trifluoroperacétique, ont mis en évidence la présence des produits 2,4 et 2,6 dihydroxylés avec respectivement 15 et 35% de rendement.

ROITT et WATERS (63) ont proposé un mécanisme par attaque électrophile sur le noyau et DAVIDSON et NORMAN (12) ont étudié les caractéristiques de ce réactif ainsi que distribution des isomères et réactivité.

Il est possible de rapprocher de ces réactions les méthodes de KOVACIC dans les oxygénations de composés aromatiques par chlorure cuivrique et peroxydes ou peresters, (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51). Il existe encore de nombreux exemples des réactions d'hydroxylation mettant en oeuvre un peracide, perester ou peroxyde avec un acide de Lewis, $AlCl_3$ BF_3 B_2O_3 (17) (35) (4) (78) et faisant intervenir des entités électrophiles.

Parmi tous ces modèles chimiques hydroxylants, deux points méritent d'être considérés plus particulièrement vis à vis des systèmes enzymatiques qu'ils s'efforcent de reproduire. Les caractéristiques sont:

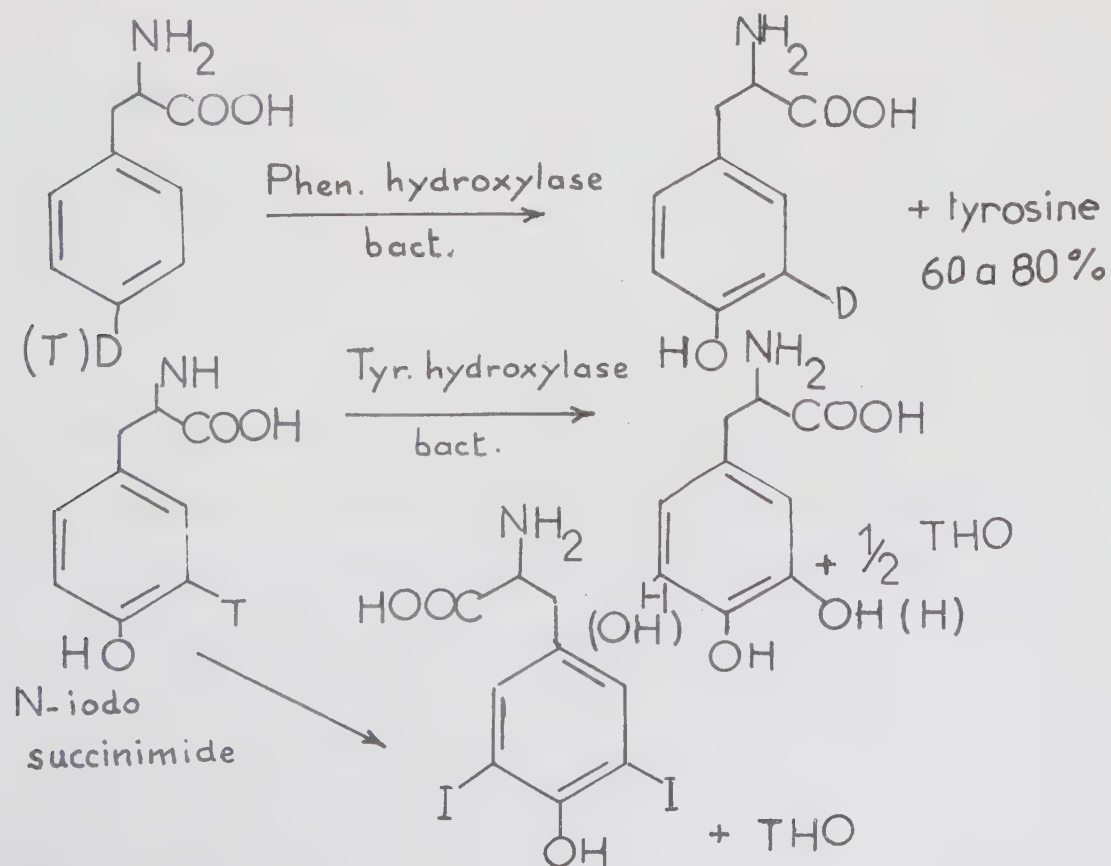
A) L'existence ou non du " NIH Shift " .

B) L'existence d'un phénomène induisant l'hydroxylation en positions déterminées et formation préférentielle d'un isomère lorsque plusieurs positions du noyau aromatique sont susceptibles d'encourir l'hydroxylation .

A) MIGRATION INTRAMOLECULAIRE INDUITE PAR HYDROXYLATION OU " NIH SHIFT " .

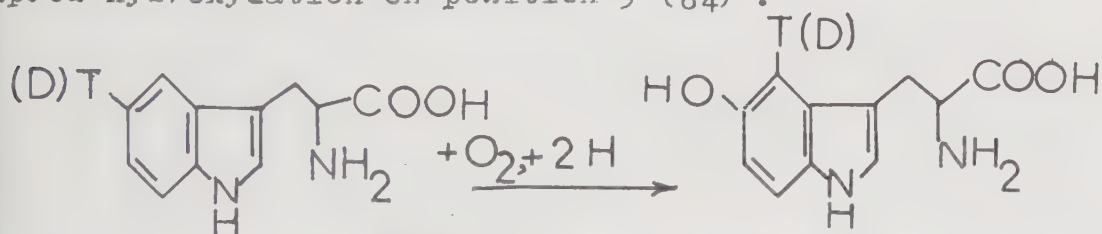
a) Hydroxylation enzymatique .

Le " NIH Shift " se produit avec un nombre suffisamment grand d'enzyme et de substrat (phénylalanine hydroxylases, tryptophane hydroxylases, aryl hydroxylases) pour que l'on puisse le considérer comme un phénomène général de l'hydroxylation des aromatiques . GUROFF et Coll étudient la migration du tritium et deutérium en 4 sur la phénylalanine (24) .



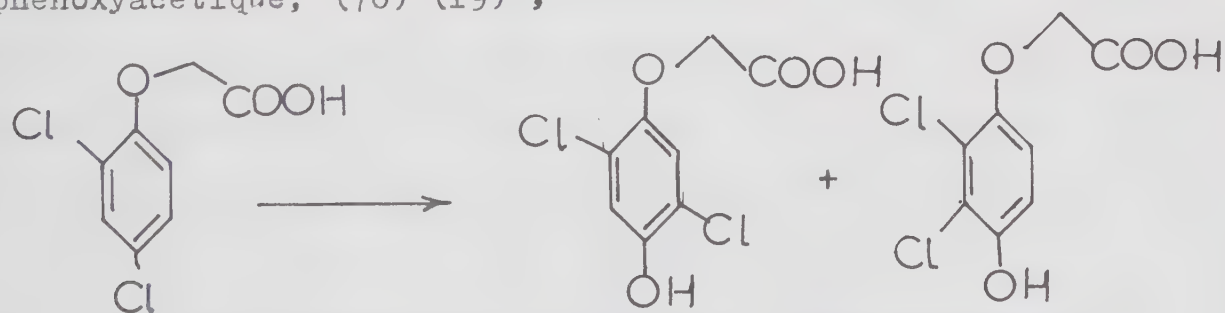
Dans ce dernier cas la rétention du tritium en position 2, 3, ou 5 est complète . Elle est approximativement de 94% dans le cas de la position 4 (25) (26) .

Dans l'hydroxylation du tryptophane (I3), DALY et WITKOP ont également mis en évidence une rétention d'environ 85% du tritium après hydroxylation en position 5 (64) .



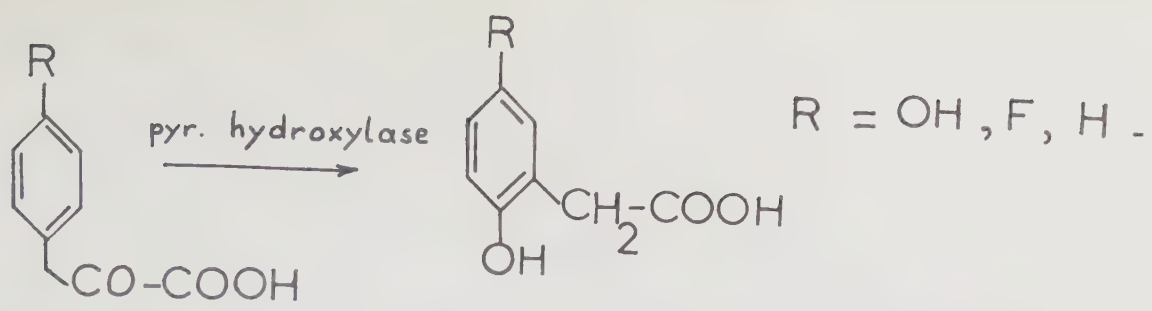
C'est également le cas de l'acétanilide qui peut subir une migration de deutérium ou tritium de 4 en 3 (74), la rétention croissant lorsque le pH décroît.

Il faut également noter que cette migration lors des hydroxylations n'intéressent pas exclusivement T ou D mais également les substituants halogénés comme E.THOMAS et coll d'une part, FAUL-KNER ET WOODCOCK d'autre part l'ont démontré avec l'acide dichloro-2-5 phénoxyacétique, (70) (I9) ,

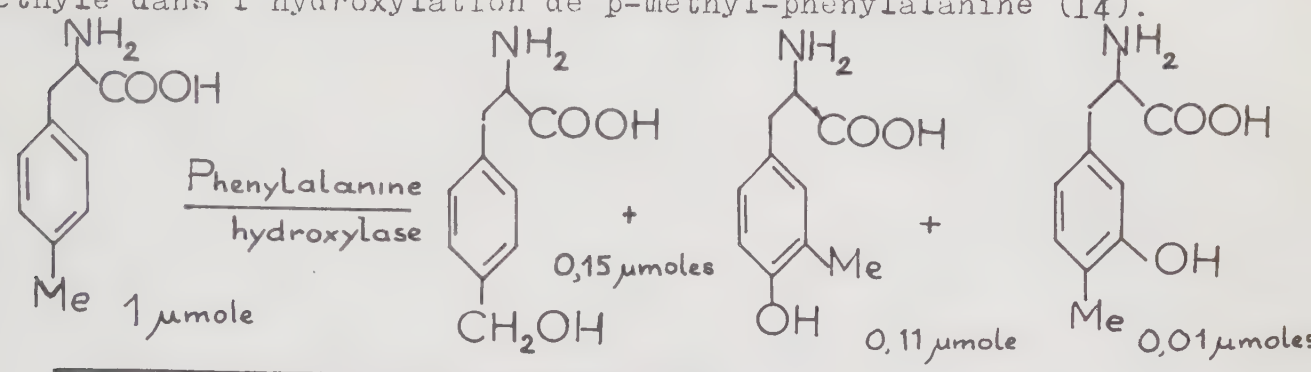


le même phénomène existant avec la chloro 4 phénylalanine (27).

Enfin il faut également signaler les migrations de groupements alcoyles dans les hydroxylations des acides p-hydroxyphényl pyruvique, phényl-pyruvique ou p-fluoropyruvique (7I) (67),



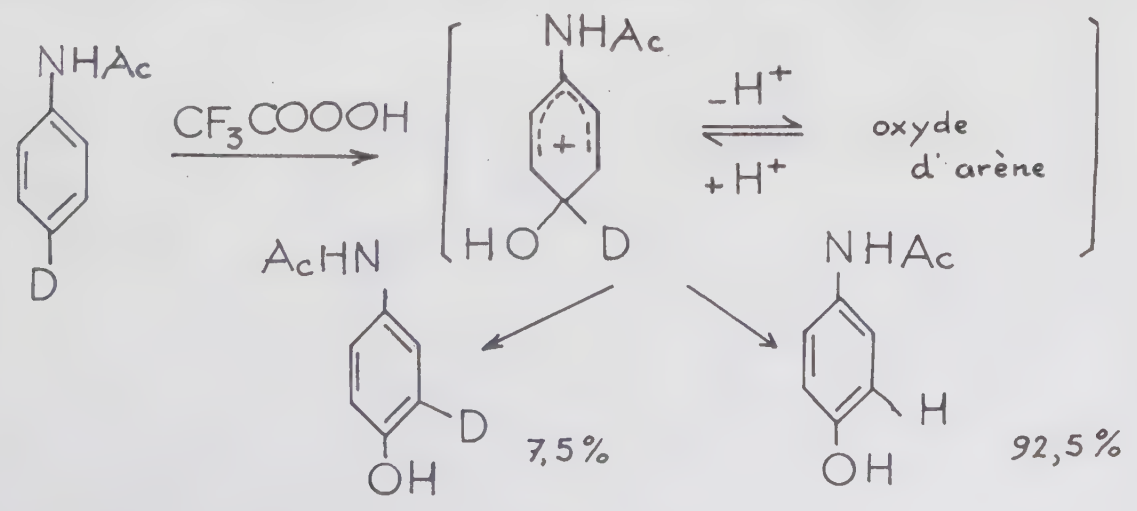
, DALY et GUROFF ayant constaté de la même façon la migration de méthyle dans l'hydroxylation de p-méthyl-phénylalanine (I4).



b) Hydroxylation non enzymatique.

L'hydroxylation du tritio-4-acétanilide par les systèmes de FENTON, UDENFRIEND ou HAMILTON n'a révélé qu'une rétention très faible (I à 2%) et peu significative de tritium (23) (I5) (77).

Cependant JERINA et Coll (4I) ont prouvé l'existence du "NIH Shift" lors de l'hydroxylation de type électrophile par l'acide trifluoroperoacétique, du D ou T-4-acétanilide, cette migration n'étant pas observée lors d'autres substitutions électrophiles (NO_2 ou Br)

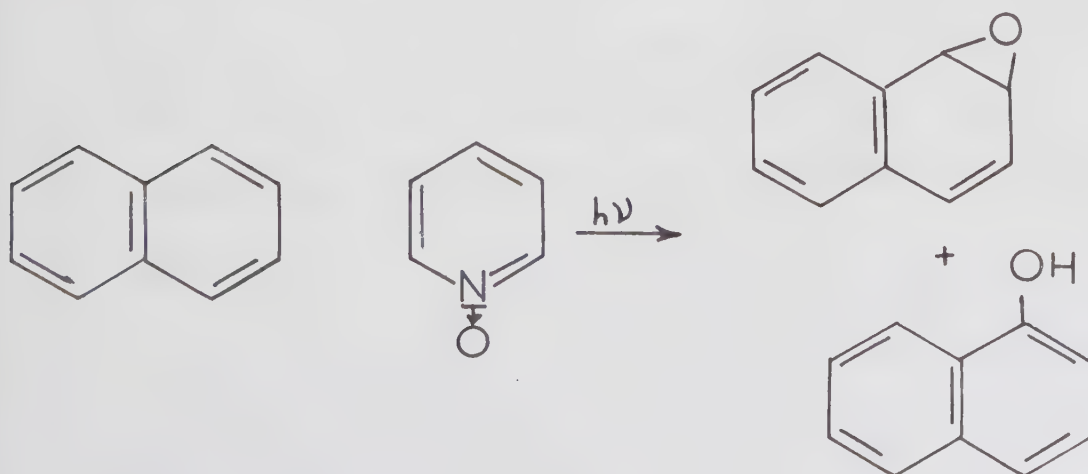


, la rétention étant dans ce cas beaucoup plus faible que celle obtenue lors de l'hydroxylation bactérienne (40 à 65%).

D'autres oxydants chimiques conduisent à des migrations intramoléculaires avec l'anisole, la tétraline, le naphthalène, les halogénobenzènes ou l'acétanilide.

<u>Oxydant</u>	<u>%Rétention</u>	<u>Références.</u>
9 diazofluorène, $O_2 h\nu$	16%	(33)
N_2O , $h\nu$	25%	(7)
tBu OOH, $Mo(CO)_6$	58%	(68)

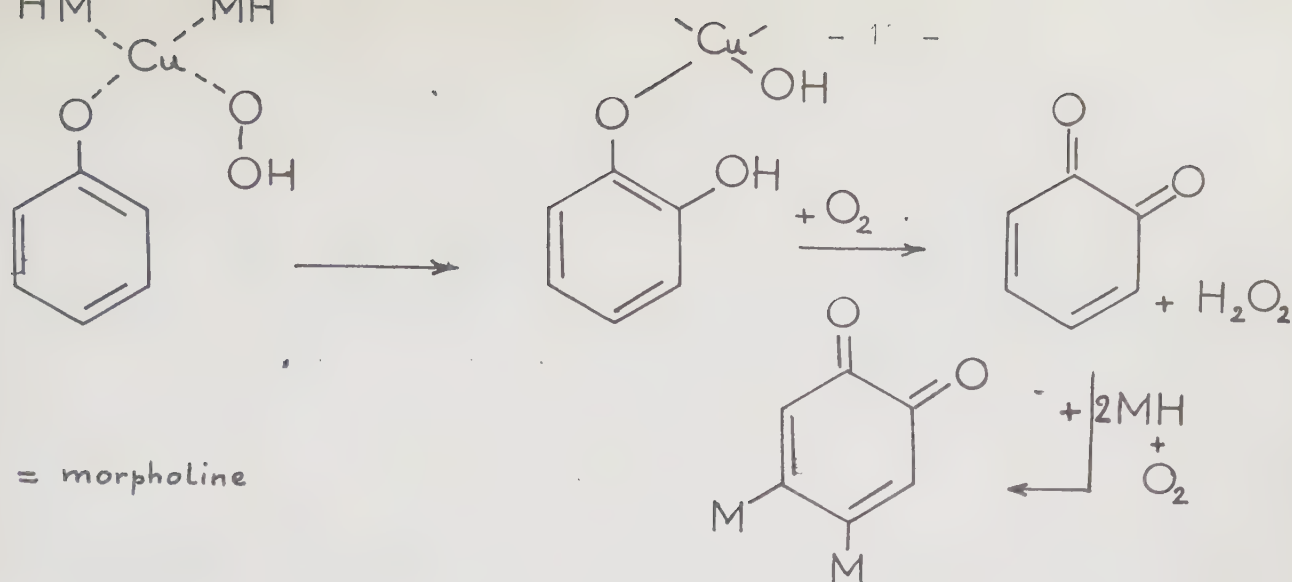
Avec les pyridine N-oxydes l'hydroxylation de l'anisole, du chlorobenzène bromobenzène acétanilide et toluène fournissent des % de rétention très proches de ceux de l'hydroxylation par microsome (42) (16) .



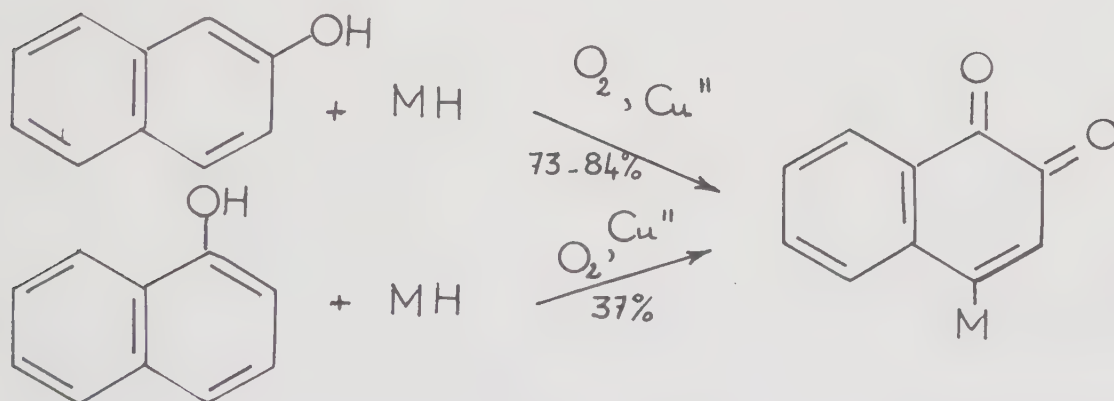
B) HYDROXYLATION SELECTIVE D'UNE POSITION DU NOYAU AROMATIQUE .

Si la plupart des hydroxylases spécifiques tels phénylalanine hydroxylases, tryptophanes hydroxylases, tyrosines hydroxylases catalysent une réaction d'hydroxylation dans une position déterminée du noyau aromatique, il en est sensiblement de même pour toutes les oxygénases non spécifiques " métabolisantes " des microsomes du foie .

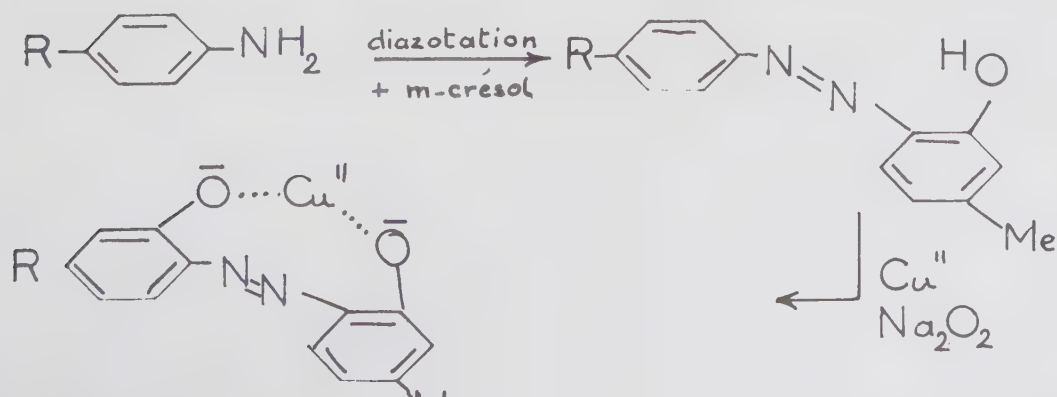
Les systèmes chimiques ne présentent que rarement ce caractère de spécificité et les orientations dépendent principalement du système utilisé. Il faut cependant noter les travaux de HAVINGA et BRACKMANN (5) sur un système oxydant en relation avec le mode d'action de la tyrosinase . Les phénols sont oxydés par un système comportant Cu^{II} , de l'oxygène et la morpholine en dérivés orthoquinoniques . La période d'induction précédant la réaction correspondant à la formation d'eau oxygénée , seuls les ions cuivriques sont efficaces et les agents chélatants du cuivre (mono méthyl ou diméthylaminoéthanol, hydrazine, imidazole) inhibent la réaction.



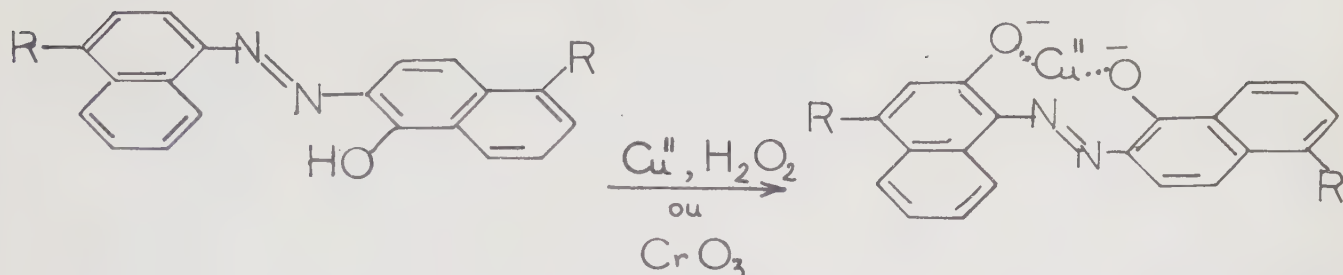
De même avec les α ou les β naphthols.



D'autre part, H. PFITZNER et BAUMANN (57) ont constaté que l'on peut obtenir des dérivés o, o', dihydroxy azoïques contenant du cuivre à partir de composés o, hydroxy-azoïques, par des oxydants comme eau oxygénée, peroxydes de métaux alcalins, perborates, percarbonates, péraacides ou péroxydes. (58) (59).

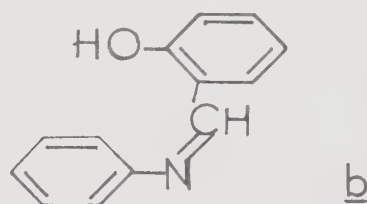
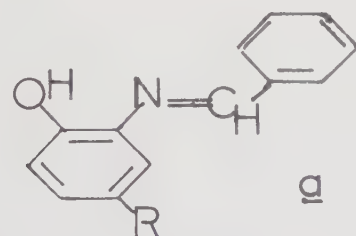


Comme produits de départ, les naphthols sont également utilisés



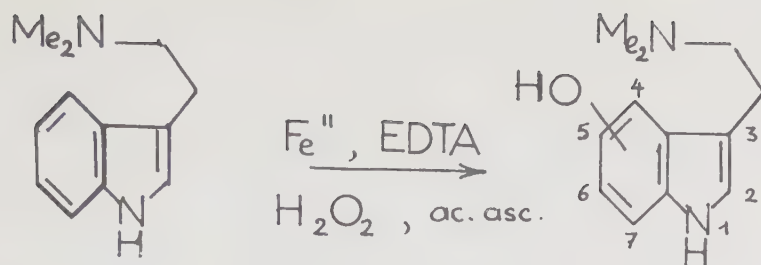
(20).

Des procédés analogues ont été décrits avec les o,hydroxy-azomé-thines obtenus par condensation d'un aminophenol avec une benzaldéhyde (a) ou de salicylaldéhyde sur un aminobenzène (b).



Les oxydations chromiques, en dépit des difficultés dues à l'hydrolyse rapide de ces produits, conduisent au produit o, o' dihydroxylés, le cas (b) étant plus favorable que (a), (60) (6I).

Dans les cas précités, la forme chélation des ions métalliques confère le caractère spécifique de la réaction d'hydroxylation et l'orientation en ortho de la chaîne. Enfin, les travaux de JULIA et RICALES lors de la synthèse de la psilocine à partir de la diméthyltryptamine par le système de FENTON-Cier (6) ont montré à pH 7, 2 une hydroxylation préférentielle de la position 4 (43).



Or EICH et ROCHELMMEYER (18) avaient indiqué dans le cas de l'indole et du tryptophane l'hydroxylation majoritaire en position 5 et 7. La chaîne latérale serait donc susceptible de jouer un rôle dans une action directrice ou protectrice éventuelle.

Le présent travail s'efforcera de confirmer ou d'infirmer l'action directrice éventuelle d'une chaîne greffée sur le noyau aromatique, lors de l'hydroxylation par voie chimique. Des effets directeurs dus à une complexation du métal par une chaîne latérale azotée ou oxygénée ont été mis en évidence pour les réactions de lithiation ou de thalliation (80) (81) (82) (83) (84).

Et il a été démontré que les chaînes $\text{CH}_2\text{-N}(\text{Me})_2$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{Me})_2$, $\text{-N}(\text{Me})_2$ et -O Me fixées au noyau aromatique orientent la métallation en ortho. Nous nous sommes efforcé de préciser dans le cas des hydroxylations chimiques par l'eau oxygénée ou l'oxygène moléculaire sur des substrats dérivés de l'anisole ou des esters phénoliques, le rôle directeur éventuel d'une chaîne. Et nous avons tenté d'en éclaircir les causes: complexation de l'ion métallique par le substrat ou un intermédiaire réactionnel, stabilisation spécifique d'un isomère, encombrement stérique ou protection des produits formés.

BIBLIOGRAPHIE

- (1). BOOTH.J, E.BOYLANO, T.SATO, P.SIMS. J.Biochem
22 , 182 , (1960).
- (2). BRODIE.B.B, J.AXELROD, P.A.SHORE, S.UDENFRIEND.
J.Biol.Chem. 208 , 741 , (1954).
- (3). BOBST.A, H.VISCONTINI, Helv.Chim.Acta. 49 , 884 ,
(1966).
- (4). BUEHLER.C.A, H.HART. J.Am.Chem.Soc. 85 , 2177 ,
(1963).
- (5). BRACKMANN.W, E.HAVINGA, Rec.Trav.Chem. 74 , 937 ,
1070 1100 1107 , (1955).
- (6). CIER.A, C.NOFRE. Bull.Soc.Chim.France. (1959) , 1523.
- (7). CVETANOVIC.R.J. Advances in Photochemistry. Vol.I.
A.W.NOYES, G.S.HAMMOND, J.N.PITTS. Edt Wiley & Sons
N.Y. (1963) , 115.
- (8). CHAMBERS.R.D, P.GOGGIN, W.K.R.HUSGRANE. J.Chem.Soc.
(1959) , 1804.
- (9). DIXON.W.T, R.O.C.NORMAN. J.Chem.Soc. (1963) , 3119.
- (10). DALGLIESH.C.E. Arch.Biochem.Biophys. 58 , 214 ,
(1955).
- (11). DEARDEN.M.B, C.R.E.JEFCOATE, J.R.LINDSAY SMITH.
" Oxydation of organic compounds III ". 260. Advances
in Chemistry series 77. Am.Chem.Soc. Wash. D.C.1968.
- (12). DAVIDSON.A.J, R.O.C.NORMAN. J.Chem.Soc. (1969),5404.
- (13). DALY.J, G.WITCOP. J.Am.Chem.Soc. 89 , 1032 , (1967)

- (14). DALY.J, G.GUROFF, Arch.Biochem.Biophys. 125 ,
I36 , (1968).
- (15). DALY.J.W, G.GUROFF, D.M.JERINA, S.UDENFRIEND,
B.WITCOP. Advances in Chemistry Series 77.
" Oxydation of organic compounds III ". R.F.Gould
Edt. American Chemical Society. WASH.D.C. p.279,
(1968).
- (16). DALY.J.W, et Coll. Arch.Biochem.Biophys. 134, (1)
266 , (1969).
- (17). EDWARD.S.T, H.S.SCHANG. Canad.J.Chem. 40 , 804 ,
(1962).
- (18). EICH.E, H.ROCHELMEYER. Pharm.Acta.Helv. 41 , 109,
(1966).
- (19). FAULKNER.J, D.WOODCOCK. J.Chem.Soc. 1965 , 1187 ,
(1965).
- (20). FIERZ, DAVIN, MANHART, Helv.Chem.Acta. 20 , 1024,
(1937).
- (21). GIBSON.D.T, J.R.KOCH, R.R.SCHULD. Biochemistry.7
3795. (1968).
- (22). GIBSON.D.T, J.R.KOCH, R.E.KALLIO, Biochemistry.7
2653-62 , (1968).
- (23). GUROFF.G, J.W.DALY, D.JERINA, J.RENSON, B.WITCOP,
S.UDENFRIEND. Science. 157 , 1524-30 , (1967).
- (24). GUROFF.G, R.SNYDER, J.DALY. Biochem.Biophys.Res
Commun. 24 , 720 (1966).
- (25). GUROFF.G, M.LEVITT, J.DALY, S.UDENFRIEND. Biochem
Biophys.Res Commun. 25 , 253 , (1966).
- (26). GUROFF.G, J.DALY, Arch.Biochem.Biophys. 122 , 212
(1967).
- (27). GUROFF.G, K.KONDO, J.DALY. Biochem.Biophys. Res
Commun. 25 , 622 , (1966).

- (28). HUNT.A.H, D.E.HUGHES, J.M.KOWENSTEIN. Biochem.J. 66 , (2) , (1957).
- (29). HAYAISHI.O. " Enzymic hydroxylation ". Ann.Rev. Biochemistry. 686 , 24 , (1969).
- (30). HAMILTON.G.A. J.Am.Chem.Soc. 86 , 3391 , (1964).
- (31). HAMILTON.G.A, J.P.FRIEDMAN.J.Am.Chem.Soc. 85 , 1008 , (1966).
- (32). HAMILTON.G.A, J.W.HANIFIN, J.P.FRIEDMAN, P.M.CAMPBELL J.Am.Chem.Soc. 88 , 5269 , (1966).
- (33). HAMILTON.G.A, J.R.GIACIN.J.Am.Chem.Soc. 88 , 1584 , (1966).
- (34). HAMILTON.G.A, J.R.GIACIN.J.Am.Chem.Soc. 88 , 1585 , (1966).
- (35). HASHIMOTO.SHIZUNOBU KUIKEWATARO. Bull.Chem.Soc. Jap 43 (I) , 293 , (1970).
- (37). JERINA.D.M, J.W.DALY, B.WITCOP, P.ZALTZMAN-NIREMBERG S.UDEFRIEND. Biochem. Volg. N^o1 . 147 , (1970).
- (36). JERINA.D.M, J.W.DALY, B.WITCOP, P.ZALTZMAN-NIREMBERG S.UDEFRIEND. Biochem.Biophys. 128 , 176 , (1968).
- (38). JERIAN.D.M, J.W.DALY, B.WITCOP.J.Am.Chem.Soc. 90 , 6523 , (1968).
- (39). JERINA.D.M, H.ZIFFER, J.W.DALY.J.Am.Chem.Soc. 92 , 1056 , (1970).
- (40). JERINA.D.M, J.W.DALY. Biochem. 147 , (1970).
- (41). JERINA.D.M, W.LANDIS, B.WITCOP, S.UDEFRIEND. J.Am. Chem.Soc. 89 , 3347 , (1967).
- (42). JERINA.D.M, BOYD, J.W.DALY. Tetrahedron letters n^o6 p.457-60 . (1970).
- (43). JULIA.M, J.F.RICALES. C.R.Acad.Science.Paris. 269 51 , (1969).

- (44). KURZ.M.E, P.KOVACIC. J.Org.Chem. 31 , 2011.2459, (1966).
- (45). KURZ.M.E, P.KOVACIC, A.K.BOSE, I.KUGAJEVSKY. J.Am. Chem.Soc. 90 , 18, 8 (1968).
- (46). KURZ.M.E, P.KOVACIC. J.Am.Chem.Soc. 89 , 4960 , (1967).
- (47). KURZ.M.E, P.KOVACIC. J.Am.Chem.Soc. 90 , 1858 , (1968).
- (48). KURZ.M.E, P.KOVACIC. J.Org.Chem. 33 , 1950 , (1968)
- (49). KURZ.M.E, P.KOVACIC. J.Org.Chem. 33 , 266 , (1968)
- (50). KURZ.M.E, P.KOVACIC. J.Org.Chem. 32 , 3303, (1967)
- (51).
- (52). LISSITZKY.S.E, M.ROQUES. Bull.Soc.Chem.Biol. 39, 521 , (1957).
- (53). MASON.H.S. Advances in enzymology. 19 , 128 (1957)
- (54). NORMAN.R.O.C, G.K.RADDA. Proc.Chem.Soc. (1962) , 138 .
- (55). NOFRE.C, A.CIER, A.LEFIER. Bull.Soc.Chim.France. (1961), 530.
- (56). NORMAN.R.O.C, J.R.LINDSAY SMITH. " Oxidases and related Redox Systems ". P.131. T.KING, H.S.MASON M.MURRISON. Edt. Wiley. N.Y. (1965).
- (57). PFITZNER.H, H.BAUMANN. B.R.P. n^o 807 289 (1949)
- (58). PFITZNER.H, H.BAUMANN. B.R.P. n^o 889 196 (1949)
- (59). PFITZNER.H, H.BAUMANN. B.R.P. n^o 900 600 (1949)
- (60). PFITZNER.H, H.BAUMANN. Angew.Chem. n^o8 . 70 p.232 (1958).
- (61). PFITZNER.H, H.BAUMANN. D.B.P. 870 149. v.I4.3. 1951. (BASF). Angew.Chem. 70, n^o8. 232 , (1958).

- (62). REMBORD.H, GUTENSOHN.W. Biochem.Biophys. Res.Comm. 31 , 837-41 , (1968).
- (63). ROITT.M, W.A.WATTERS. J.Chem.Soc. (1964). 5404.
- (64). RENSOW.J, J.DALY, H.WEISSBACH, B.WITCOP, S. UDENFRIEND. Biochem.Biophys.Res.Comm. 25 , 504 , (1966).
- (65). STAUDINGER.H.J, V.ULLRICH.Biochem.Z. 339 , 491-97 , (1964).
- (66). STORM.C.B, S.KAUFMAN. Biochem.Biophys.Res.Comm. 32 , 788 , (1968).
- (67). SCHOPARTZ.B, S.GURIN.J.BIOL.Chem. 180 , 633 ,(1949)
- (68). SHENG.M.N, J.G.ZAGACEK. Advances In Chemistry Series 76 . " Oxydation of organic compounds II ". R.F. Gould. Ed.Am.Chem.Soc. Wash. D.C.p.418 , (1968).
- (69). TANIGUCHI.H, M.HATANAKA, S.KUNO, O.HAYAISHI, H. KURIMARA, M.NAKAJIMA. J.Biol.Chem. 239 , 2204-II , (1964).
- (70). THOMAS.E, B.LOUQHMAN, R.POWELL. Nature. 204 884 , (1964).
- (71). TANIGUCHI.H, T.KAPPE, M.ARMSTRONG. J.Biol.Chem. 139 , 3389 , (1964).
- (72). ULLRICH.V, H.J.STAUDINGER, K.BLOCH, O.HAYAISHI. Ed. TOKYO.Maruzen.CO^{td}. " Biological Aspects Of Oxygenases ". p.235 , (1966).
- (73). UDENFRIEND.S, T.CLARCK, J.AXELROD, B.B.BRODIE. J.Biol.Chem. 208 , 731 (1954).
- (74). UDENFRIEND.S, P.ZALTZMAN-NIRENBERG, J.DALY, G.GUROFF C.CHISDEY, B.WITCOP. Arch.Biochem.Biophys. 120 , 413 , (1967).
- (75). VOGEL.E, H.GÜNTHER. (1967). Angew.Chem.Id. 6 , 385, (1967).
- (76). VISCONTINI.M, G.MATTERN. Helv.Chem.Acta. 53 , n° 44 377 , (1970).

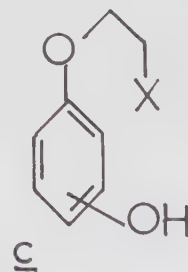
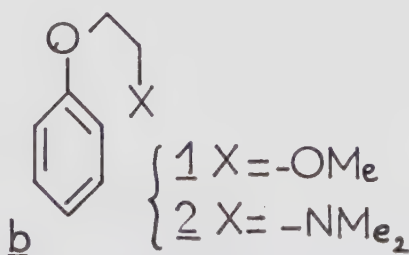
- (77). WITCOP.B, KANHOKA KAGAKU NOKYOKI. 23 , 949 (1969).
- (78). B^t RHONE-POULENC. SC 2425/ 2481/ 2509/ 2574.
- (79). KOBAYASUI.S, S.KUNO, N.ITADA, O.HAYAISUI, S.KOZUKA, S.UAE. Biochem.Biophys. Res.Comm. 16 , 556-61, (1970).
- (80). JONES.F.N, M.F.ZINN, C.R.HAUSER. J.Org.Chem. 28 , 663 , (1963).
- (81). JONES.F.N, R.L.VAULX, C.R.HAUSER. J.Org.Chem. 28 , 3461 , (1963).
- (82). SLOCUM.D.W, T.R.ENGELMANN, C.A.JENNING. Aust.J.Chem 21 , 2319 , (1968).
- (83). LUDT.R.E, G.P.GROWTHER, C.R.HAUSER. J.Org.Chem. 35, 1288 , (1970).
- (84). SHIRLEY.D.A, J.R.JOHNSON, J.H.HENDRIX. J.Org.Chem. 11 , 209 , (1968).

CHAPITRE I

- SYNTHÈSE DE COMPOSÉS AROMATIQUES À CHAÎNE AZOTÉE OU OXYGÉNÉE DÉTACHABLE OU NON ;
CONSTANTE D'ÉQUILIBRE DES COMPLEXES.
- SYNTHÈSE DES ISOMÈRES PHÉNOLIQUES, PRODUITS DE LEUR HYDROXYLATION ET MÉTHODES DE DOSAGE.

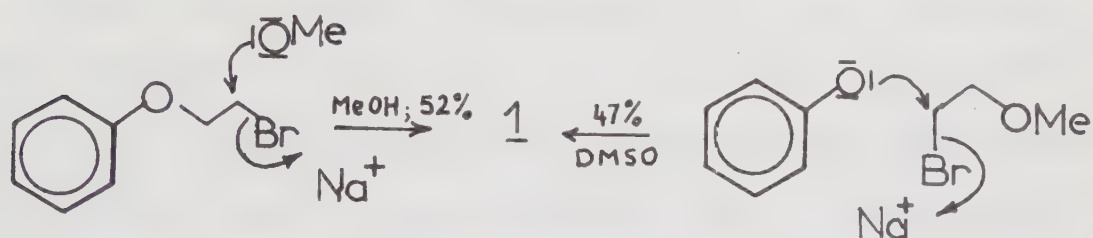
A) . Synthèse de quelques dérivés phénoxy éthanes
substitués et de leurs produits d'hydroxylation;
Méthodes de dosage.

I) En vue d'une étude comparative des réactions d'hydroxylations sur des substrats présentant sur le noyau aromatique des distributions électroniques identiques à celle de l'anisole (a) mais se différenciant par la chaîne latérale, des dérivés de structures (b) ont été synthétisés.

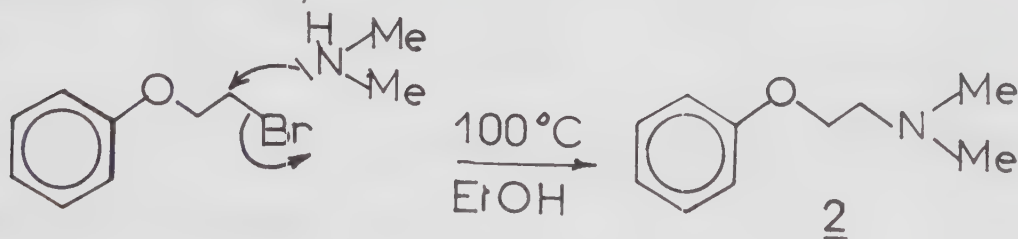


Le méthoxy-I-phénoxy-2-éthane (I) est formé (56%) par substitution nucléophile du bromo-I-phénoxy-2-éthane au

moyen de méthylate de sodium dans le méthanol. Selon la synthèse de WILLIAMSON (77), (I) peut également être produit avec un rendement de 47% dans le diméthyl sulfoxyde (DMSO), par substitution du bromo-1, méthoxy-2, éthane par le phénate de sodium .

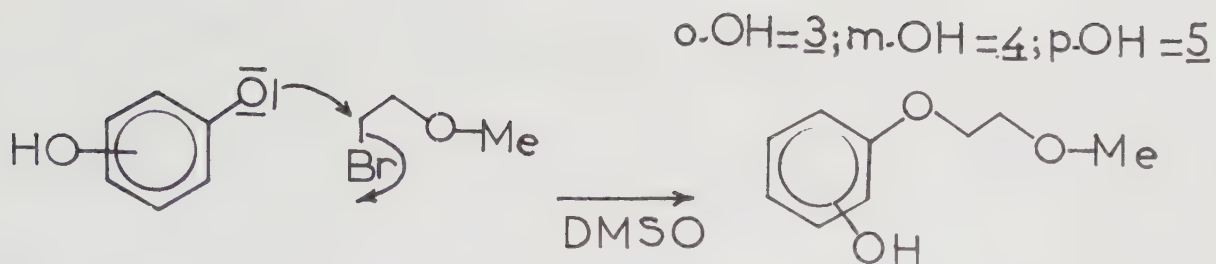


Suivant le même schéma, il a été préparé du diméthylamino-1, phénoxy-2, éthane par condensation en tube scellé à 100°C dans l'éthanol de la diméthylamine sur le dérivé bromé (9) avec un rendement de 82% .

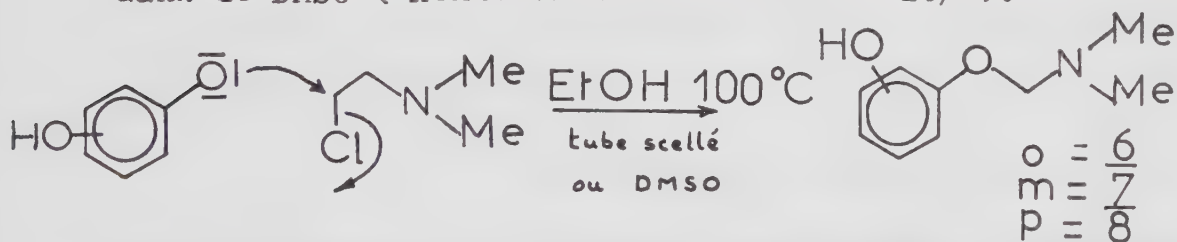


A des fins d'identification et de dosage des produits d'hydroxylation des substrats étudiés, nous avons été conduits à effectuer la synthèse des dérivés monohydroxylés de structure c

Dans le cas des méthoxy-1, hydroxyphénoxy-2 éthane, la synthèse de WILLIAMSON effectuée avec le phénate alcalin fournit des rendements de 40 à 45% dans le DMSO à température ordinaire.



En ce qui concerne l'aminoalkylation des diphénoles, les conditions des réactions étudiées sont diverses (35) (21) (30). La condensation en tube scellé du dihydroxybenzène sous forme de sel monosodique sur le diméthylamino-chloréthane dans l'éthanol à 100°C donne de meilleurs résultats (Rendements de 25 à 30%) que la condensation dans le DMSO (Rendements de l'ordre de 10%).



Dans tous les cas, on obtient simultanément le monoéther aminé et le diéther aminé (77).

2). Dosage des produits d'hydroxylation des substrats I
et 2 .

Le problème de détermination et dosage des produits d'hydroxylation aromatique de I et 2 a été résolu par chromatographie en phase gazeuse des mélanges après extraction complète des dérivés hydroxylés . Cette extraction est effectuée , après saturation des solutions aqueuses par du sel , avec un très grand volume d'éther.

L'absence de phénols restant en phase aqueuse après cette opération est vérifiée par U.V.

Le dosage est effectué par mesure de surface des pics (détermination graphique par approximation de GAUSS) après addition d'une quantité connue d'un étalon interne avant l'injection. La reproductibilité d'une telle méthode est satisfaisante mais il importe d'effectuer de nombreux étalonnages pour chaque modification des conditions d'injection car la détection par ionisation de flamme ne présente pas une réponse linéaire (22). Les erreurs relatives et absolues sur les proportions de produits ont été déterminées et dépendent principalement de la précision sur la mesure des surfaces.

Colonne et phases utilisées.

Colonne utilisée.	T.colonne.	Produit: temps de rétention en mn.			
		(1)	(2)	(4)	(5)
G 60/80 10% FFAP + 3% acide téréphtalique.	190°C	0,5	1	2	2
QF _I 10%	180°C	5	8	12....id.	

Le problème de la séparation des isomères méta et para hydroxylés méthoxy-1-phénoxy-2-éthane a été résolu par silylation.



Le triméthylchlorosilane seul, en excès dans la pyridine, ne fournit pas une silylation quantitative des mélanges d'isomères.

Les meilleurs résultats ont été obtenus d'après SWEETLEY et COLL (80) avec un mélange d'hexaméthylidisilazane (HMDS), triméthylchlorosilane dans un rapport molaire 2/1, en solution dans la pyridine, à température ordinaire.

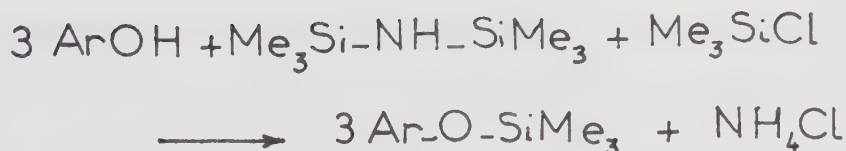
Colonne. T. Débit.

QF_I

165°C

Temps de
retention
en minutes.

3 silyle : 8
4 silyle : 11
5 silyle : 12



Le dosage des produits d'hydroxylation du diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane s'effectue sur une phase de EGSSZ 1% DC 560 7% sur chromosorb Q. à 180°C. Là encore, la séparation des isomères méta et para hydroxylés nécessite la silylation du mélange dans le tétrahydrofurane THF par l'HMDS à reflux pendant ½ heure.

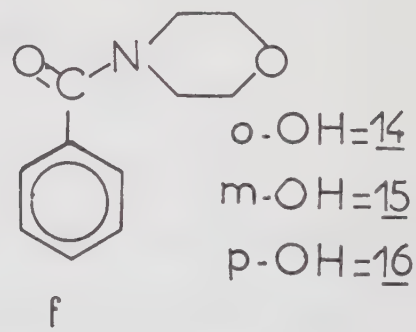
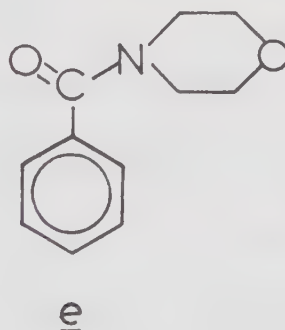
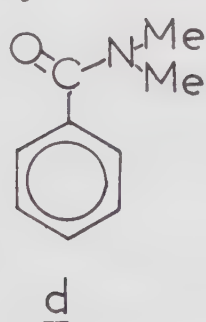


	<u>temps de réaction.</u>	<u>R_{dt}.</u>	<u>temps de rétention</u> <u>en minutes.</u>
o-OH (6).	30 mn.	80-85%	2'15'' .
m-OH (7).	30 mn.	85-90%	4' .
p-OH (8).	30 mn.	90%	4'15'' .
Phénol .	30 mn.	85-90%	2' .

Les déterminations des produits formés ont été faites après étalonnage sur des mélanges connus de diméthylamino-1 hydroxy phénoxy-2-éthane qui ont alors été silylés puis chromatographiés. L'injection directe en C.P.V. des mélanges permet une détermination des produits de départ restant, de l'isomère ortho et de la somme des isomères méta et para.

B). Synthèse des produits d'hydroxylation de la benzoylmorpholine.

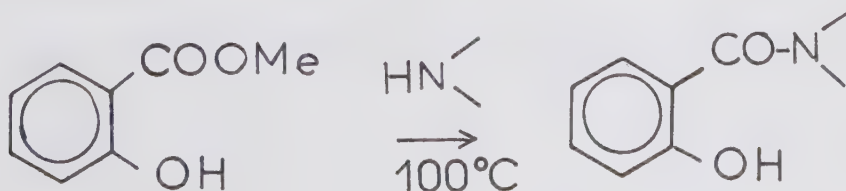
I. Comparativement au diméthylbenzamide d, nous avons préparé comme substrat d'hydroxylation la benzoylmorpholine e et ses produits d'hydroxylation sur le noyau aromatique f.



La benzoylmorpholine est préparée avec un bon rendement selon KNORR (54) par addition de chlorure de benzoyle sur la morpholine en solution dans l'éther. Quant aux composés de structure f, leur préparation a été menée parallèlement pour les deux types d'hydroxy-benzamide.

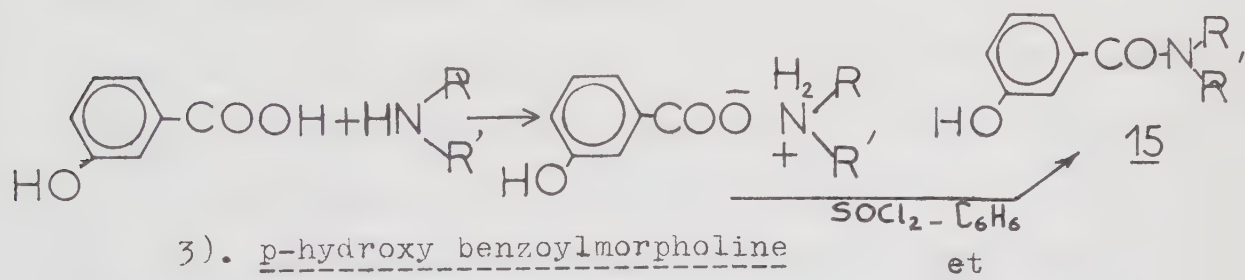
I). N-diméthylsalicylamide et salicylmorpholine.

L'addition de l'amine secondaire sur le salicylate de méthyle en tube scellé pendant 12 heures à 100°C fournit l'amide tertiaire avec un bon rendement.



2). m-hydroxy benzoylmorpholine et
m-hydroxy-N-diméthylbenzamide.

C'est à partir du m-hydroxy benzoate de morpholine ou de diméthylamine que s'effectue la condensation en présence de chlorure de thionyle selon SUGIMOTO (71).



Le mode de synthèse précédent n'a fourni que de très faibles rendements avec l'acide p-hydroxy benzoïque. Aussi lui avons nous préféré une estérification par le méthanol chlorhydrique et condensation de l'amine en tube scellé sur l'ester méthylique.

II. Séparation et dosage.

La séparation des dérivés hydroxylés des amides tertiaires est facilement réalisée par chromatographie sur plaque de silice ou papier en utilisant les systèmes solvants suivants:
 Système I : mélange tertiaire benzène méthanol acide acétique
 (45/8/3)
 Système II : (5). Mélange benzène acide acétique eau (4/4/2)

Système III : mélange benzène éthanol acide acétique 5N
(IO/3/I).

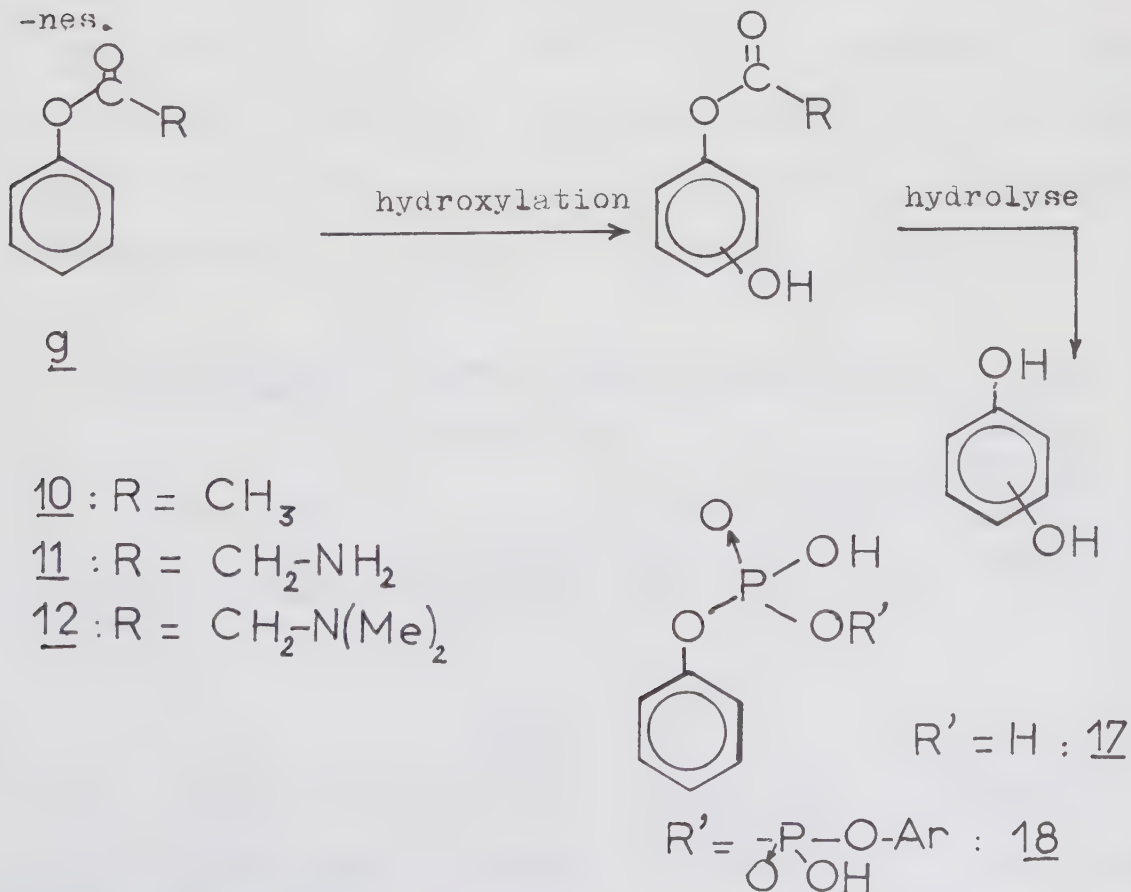
On révèle les phénols par le chlorure ferrique en solution dans l'éthanol ou par pulvérisation de paranitraniline diazotée (mélange d'une solution 5 ml de p-nitraniline à 0,3% dans HCl à 8% et de 0,3 ml de nitrite de sodium à 5%) puis d'une solution aqueuse de carbonate disodique à 20%. On peut également révéler ces dérivés par l'acide sulfanilique à 0,5%.

La seule méthode de dosage étudiée étant la détermination par planimétrie à partir de solutions étalons ne permet pas une précision suffisante pour mettre en évidence des différences de répartition d'isomères lors de l'hydroxylation de la benzoylmorpholine et du diméthylbenzamide.

L'imprécision des mesures et la faiblesse des complexes métalliques de ces derniers composés nous ont conduit à abandonner leur étude complète lors de l'hydroxylation chimique.

C). Synthèse d'esters phéniliques; séparation et dosage de leurs produits d'hydroxylation.

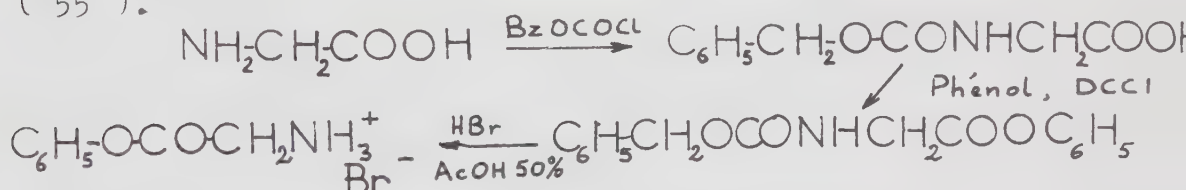
Lors de l'étude d'un effet directeur de la chaîne latérale au cours d'hydroxylations, nous avons été conduits à envisager l'étude de ces réactions sur des esters de phénols. L'intérêt synthétique de cette méthode ré-
sidait alors dans la possibilité d'orienter l'hydroxylation par rapport à un groupe hydroxyle initial. Ainsi nous avons préparé des substrats de structure g et h qui, après hydroxy-
lation et hydrolyse, pourraient aboutir aux dihydroxybenzè-
-nes.



Un avantage de cette étude provient du fait que l'étude analytique est la même quel que soit le substrat de départ.

I). Synthèse d' α amino acétates de phényl et hydro-
-lyse.

Le glycinate de phényl II se prépare par estérification de la N-carbobenzyloxyglycine (73) avec le phénol, au moyen de la dicyclohexylcarbodiimide selon KARRER et HEYNNEMANN (55).



La coupure en glycinate de phényle s'effectue avec un rendement de 50% par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique. Quant au diméthylamino-acétate de phényle, la substitution de l'iodoacétate de phényle par la diméthylamine dans le benzène en présence de triéthylamine permet de le préparer avec un rendement de 60 à 70% (Fig.2).

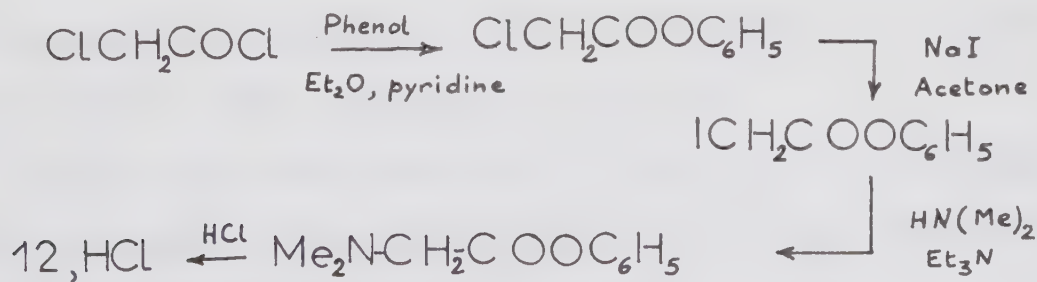


Fig.2.

HAY et Coll. (36) ont étudié l'hydrolyse du glycinate de p-nitrophényl pour laquelle les ions CO_3^{2-} jouent un rôle

catalytique. L'étude spectrophotométrique U.V. de formation de phénol a été effectuée pour les divers substrats dans la zone de pH 5,6-7,0 . (Fig.3).

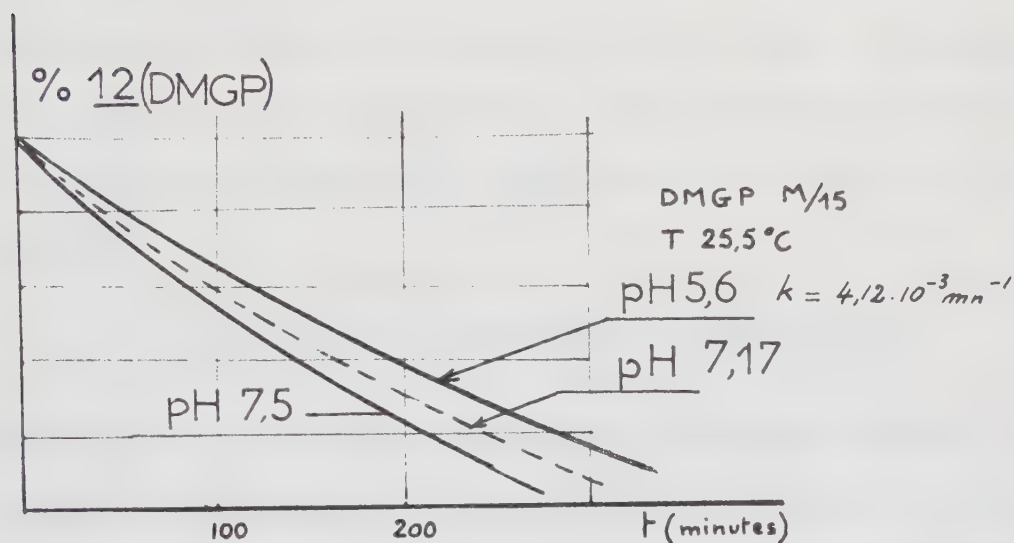


Fig.3. hydrolyse

Dans cette zone de pH, la formation rapide de phénol rend impossible l'utilisation d' amino acétates de phényl comme substrat pour une hydroxylation prolongée. Leur hydrolyse est complète lorsqu'elle est effectuée sous azote en présence de métabisulfite ou d'hydrosulfite de sodium en 2 heures à 60°C entre pH 7,5 et 8,5.

L'hydrolyse des phosphates de phényl et des pyrophosphates requiert des conditions plus dures (15) (pH 4,16: $k(\text{hydrolyse}) = 15,8 \cdot 10^{-3} \text{ mn}^{-1}$ à 100°C). (6).

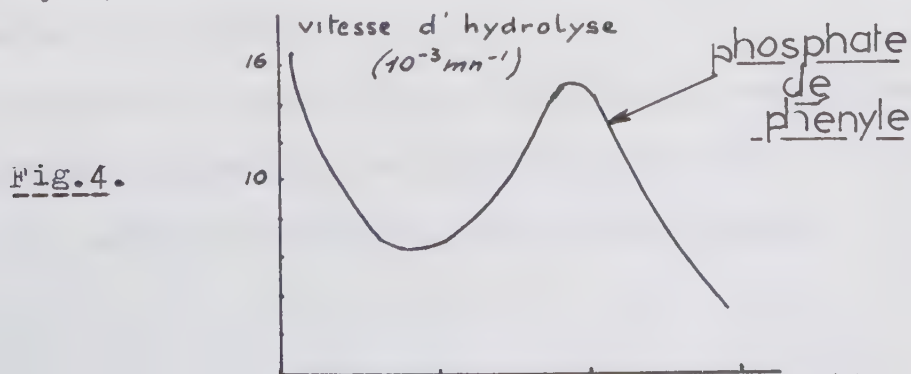


Fig.4.

L'hydrolyse monophosphate de dihydroxybenzène est plus rapide. Ainsi, en maintenant la solution à ébullition pendant 5 heures en présence d'ions Zn^{++} dans un tampon acétique à pH 4,5 ou en tube scellé pendant 10 heures à 120°C à pH 4,0 en présence de bisulfite, l'hydrolyse des phosphates est complète (7). 15 heures en tube scellé à 140°C pH 5,0-6,0 sont nécessaires pour hydrolyser totalement les pyrophosphates.

2). Analyse des dihydroxybenzènes formés.

La première tentative de dosage des mélanges phénol, pyrocatéchol, résorcinol et hydroquinone utilisait la méthylation directe de ces produits en solution aqueuse par le sulfate de méthyle dans des conditions décrites par HAMILTON (37) pour les méthoxyphénols. L'analyse était effectuée en C.P.V. à 110°C sur une colonne capillaire de 50m et 0,25mm de diamètre avec un débit d'azote de 0,75 à 0,90 cm³/mn. On sépare ainsi les 3 diméthoxy benzènes. Cependant, ce procédé présente une reproductibilité très faible et les résultats sont rendus très aléatoires du fait d'une méthylation non quantitative (70% environ). HAMILTON et Coll (37) ont constaté une décomposition des éthers lors d'une méthylation prolongée.

Aussi avons-nous recherché une méthode de dosage directe par extraction complète des diphénols en solution acide (pH 3), saturée de NaCl et additionnée d'EDTA.

L'analyse des diphénols peut être effectuée d'après JANACK (46) sur une phase de phényl-méthyl-silicone à 300°C. LINDSAY SMITH (59) préconise l'utilisation de colonne avec un support inerte, comme des billes de verre, sur lequel est déposé du polyadipate de diéthylèneglycol DEGA à 0,3% et H_3PO_4 (0,05%). Nous leur avons préféré l'utilisation d'une colonne de verre de EGSSZ à 1% et DC 560 7% sur chromosorb Q, à 180°C pour le dosage quantitatif du phénol, pyrocatéchol et du mélange résorcinol hydroquinone, ces deux derniers isomères n'étant pas séparés. L'étalon interne est l'oxyde de phényl. Le problème de séparation des substances fortement polaires et à haut point d'ébullition a été définitivement résolu par silylation totale.

La silylation par le TMCS dans l'éther donne principalement le monoéther de triméthylsilyle (47). Avec l'HMDS, seul, les rendements en diméthyléther avec le résorcinol et l'hydroquinone sont respectivement 89 et 91% (1). Par le mélange TMCS 10%, HMDS, LICHT et Coll (60) obtiennent avec l'hydroquinone, le pyrocatéchol et le résorcinol 80,90 et 88%.

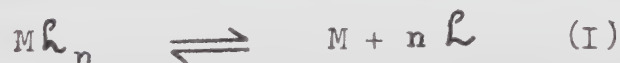
L'utilisation de l'HMDS en excès, à ébullition dans l'acétonitrile permet une disilylation sur les 3 dihydroxybenzènes avec des rendements identiques et supérieurs à 95%. Ce mélange semble aussi efficace que le N,O bis (triméthylsilyl) trifluoroacétamide (BSTFA) dans ce cas. La séparation des éthers de triméthylsilyl est par-

-faitement résolu sur la colonne EGSSZ I% DC 560 7% sur
chromosorb Q.

<u>Débit N₂.</u>	<u>T Colonne.</u>	<u>temps de rétention en</u> <u>mn.</u>
15 ml/mn	105°C .	phénol TMS _i 2 .
		pyrocatechol 2 TMS _i 7,3
		résorcinol 2 TMS _i 10,6
		hydroquinone 2 TMS _i 11,8

Mesures des constantes de stabilité des divers substrats.

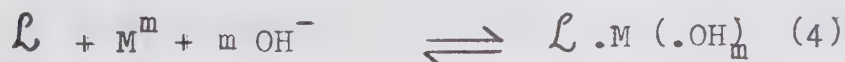
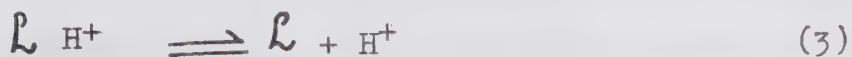
L'importance de l'ion métallique lors des réactions d'hydroxylation avec l'eau oxygénée ou l'oxygène moléculaire, l'existence d'un " effet de chaîne " et la dépendance de cet effet avec le métal employé conduit à supposer l'existence d'un complexe métal-substrat-oxydant comme intermédiaire réactionnel. Il est alors utile de connaître les constantes de stabilité des complexes substrat-métaux sous leurs divers degrés d'oxydation. Si l'on admet que l'hydroxylation s'effectue dans la sphère de coordination du métal :



où M est l'ion métallique et $\mathcal{L}$ le substrat ligandant

$$\frac{[M] [\mathcal{L}]^n}{[M\mathcal{L}_n]} = k_s \quad (I)$$

La valeur n, ordre du complexe, ne peut être déterminée que pour des complexes forts. A l'équation (I) se superposent les équilibres acides bases suivants :



qui se traduisent par les relations suivantes :

$$(2) \quad (M) (OH)^m = S \quad \frac{(L) (H)}{(L_H)} = K_a \quad (3)$$

$$(4) \quad (L) (M) (OH)^m = S'$$

En effet la plupart des ligands étant aussi des bases, la formation du complexe dépendra non seulement de la constante de stabilité du complexe mais aussi du pH de la solution (). Les mesures de stabilité sont effectuées hors du domaine d'existence des 4 équilibres.

α). Méthode polarographique .

Les courbes intensité-potentiel lors de la réduction d'un ion métallique



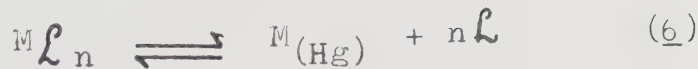
sur une électrode de mercure présentent une vague de hauteur I_m proportionnelle à la concentration de l'ion. Si le système est réversible

$$E_{\frac{1}{2}} = E_0 + \log \frac{d_{M(Hg)}}{d_M} \quad (5)$$

où $E_{\frac{1}{2}}$ est le potentiel de demi vague, E_0 le potentiel normal apparent, $d_{M(Hg)}$ et d_M sont les constantes de diffusion du métal respectivement dans le mercure et dans la solution.

L'introduction d'un agent complexant en excès se tra-

-duira à l'électrode par :



$$\text{avec } \frac{[M^{m+}][\mathcal{L}]^n}{(M\mathcal{L}_n)} = K_c$$

Le potentiel d'équilibre à l'électrode est alors (loi de NERNST),

$$E = E_I^o + \frac{0,058}{m} \text{Log} \frac{[M\mathcal{L}_n]_{\text{elect.}}}{[M_{Hg}]_{\text{elect.}} [\mathcal{L}]_{\text{elect.}}^n} \quad (7)$$

avec :

$$E_I^o = E_o^o - \frac{0,058}{m} \text{pK}_c$$

Par assimilation de la concentration à l'électrode $(\mathcal{L})_{\text{elect}}$ ou concentration dans la solution $(\mathcal{L})_s$

$$E_{\frac{1}{2}} = E_I^o + \frac{0,058}{m} \log \frac{d_{M(Hg)}}{d_{Mn}} - 0,058 \frac{n}{m} \log (\mathcal{L})$$

$$= \frac{0,058}{m} \left(\text{pK}_c + n \text{Log} (\mathcal{L}) + \text{Log} \frac{d_{M\mathcal{L}_n}}{d_M} \right)$$

pK_c est la mesure de constante du complexe à un pH et une force ionique déterminée , c'est le pK "conditionnel".

$$\text{Si : } \text{pH} \gg \text{pK}_a + 2$$

$$K_c \approx K_s$$

$$\text{Si} : \text{pH} \ll \text{pK}_a - 2$$

$$K_c = \frac{K_s}{K_a} (H^+)$$

Les constantes de complexe des produits de structure a, b, e, h, ont été déterminées avec le Cu^{II} , le Cu^{I} n'existant pas sous forme non complexé dans l'eau ; Fe^{II} présente l'inconvénient de précipiter sous forme d'hydroxyle à pH 4. Aussi les résultats mesurés ne peuvent fournir qu'une échelle approximative du pouvoir complexant des divers substrats (Cf Tableau).

<u>Substrat.</u>	<u>Solvant.</u>	<u>Electolyte.</u>	<u>Cu^{II}</u>	<u>pK_s</u>
Anisole.	EtOH H_2O	NaNO_3	$5 \cdot 10^{-4}$	0,5
Phénoxy-I- méthoxy-2- éthane.	EtOH H_2O	NaNO_3	$5 \cdot 10^{-4}$	1,9
Diméthyl- -amino-I- phénoxy-2- éthane.	"	"	"	(β) 4,8
Nibenzoyl- morpholine.	"	"	"	0,7
Phosphate de phényle.	"	"	"	(β) 1,1 3,6
Pyrophosphate de phényle.	"	"	"	7,2

(β). Cette valeur de pK_s a été mesurée par pH métrie.

L'examen des courbes de neutralisation permet l'étude des équilibres (1), (2), (3), et (4).

Si l'agent complexant est un acide, un palier secondaire

apparaît, correspondant à la superposition de (1) et (3).



On peut mesurer un pK apparent égal à pH_1 . La valeur $pK_s = 3,6$ pour le phosphate de phényle a ainsi été vérifié par pH métrie.

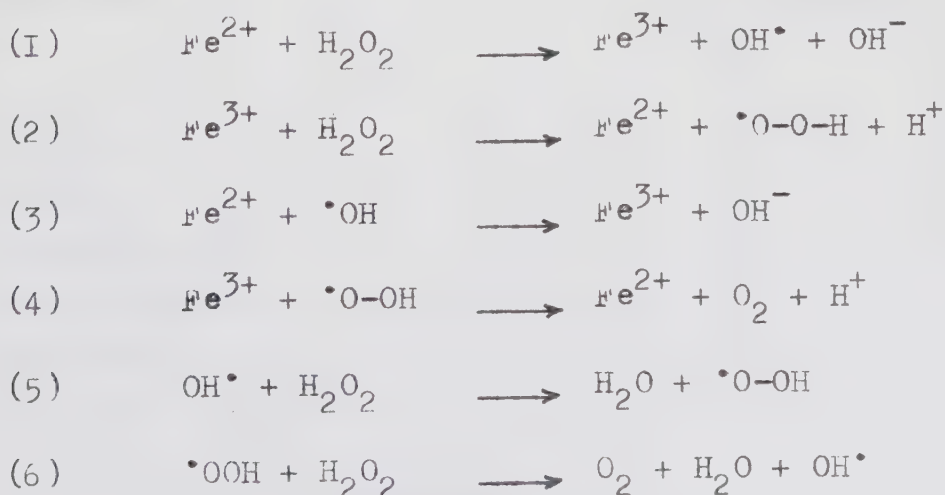
CHAPITRE II

- HYDROXYLATION DE COMPOSES AROMATIQUES A CHAÎNE PAR LES SYSTÈMES UTILISANT L'EAU OXYGÉNÉE ET Fe^{II} OU Cu^{I} .
(RÉACTION DE FENTON).

HYDROXYLATION PAR LES SYSTEMES UTILISANT L'EAU OXYGENEE.

1). Système de FENTON.

Parmi les systèmes dans lesquels l'eau oxygénée ou les peroxydes sont sources de groupements hydroxylés, le mieux connu quant à son mécanisme de réaction est le système de FENTON Fe^{II} , H_2O_2 ou Ti^{III} , H_2O_2 . La décomposition catalytique de l'eau oxygénée peut être représentée par le schéma HABER et WEISS (4I) modifié par URI (9I) :



L'équation (6) n'intervient pas dans le processus d'hydroxylation (10). Quant à (2) et (4), elles rendent compte du rôle des ions ferriques dans la décomposition de H_2O_2 .

Dans ce schéma réactionnel, l'ion métallique intervient dans un transfert à I électron et il semble qu'un intermédiaire radicalaire $\text{OH}^\bullet$ intervient dans l'hydroxylation.

En effet :

1). BAXENDALE et Coll ont vérifié que le système de FENTON initiait une polymérisation radicalaire (II).

2). LINDSAY SMITH et NORMAN ont constaté la formation de biphényl et bibenzyl (66) (62).

L'intervention du radical $\text{OH}^\bullet$ au lieu du radical perhydroxyle ($\bullet \text{O}_2\text{H}$) a été souligné par les points suivants :

a). Les distributions des isomères phénoliques obtenus dans les réactions de l'anisole, du fluorobenzène ou de l'acide benzoïque avec $\text{Fe}^{\text{II}}-\text{H}_2\text{O}_2$ sont les mêmes que les distributions obtenues par irradiation de H_2O_2 , source de $\text{OH}^\bullet$ (51) . (25).

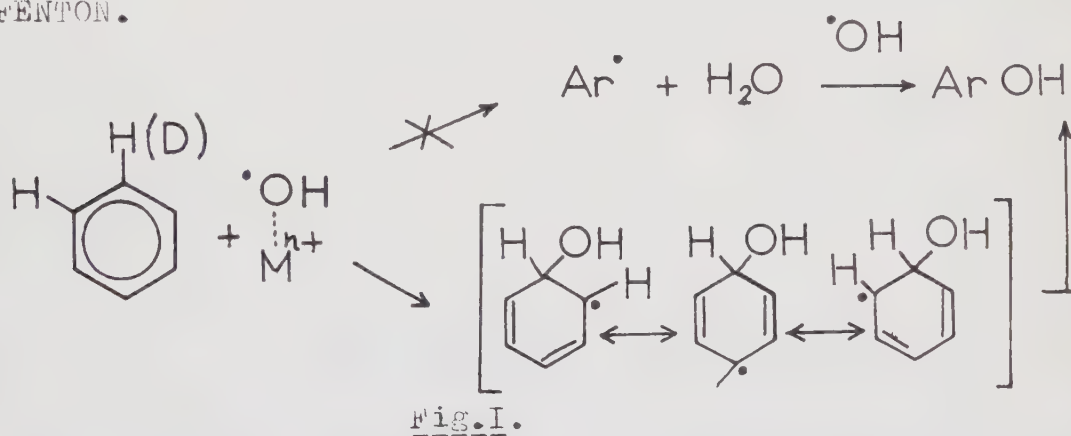
<u>SUBSTRAT</u>	<u>DISTRIBUTION %</u>		
	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>
Anisole.	84	0	16
Toluène.	55	15	30
Chlorobenzène.	42	29	29
Fluorobenzène.	37	18	45
Nitrobenzène.	24	30	46

---TABLEAU I---

b). Le système ion cérique $\text{Ce}^{\text{IV}} \text{H}_2\text{O}_2$ qui est connu pour engendrer uniquement des radicaux perhydroxyle (12) (83).

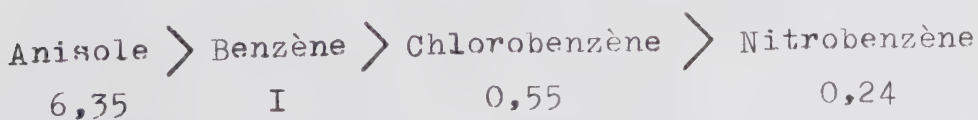
n'a pas d'effet hydroxylant sur le benzène.

c). Enfin, les études de spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (R.P.E.) sur la décomposition de l'eau oxygénée par Ti^{III} ont permis de mettre en évidence le radical $OH^\bullet$ (26) (27). On sait par les études de LINDSAY SMITH et NORMAN (62) que ce système fournit des distributions des isomères phénoliques de chlorobenzène, fluorobenzène ou anisole, identiques à celles du réactif de FENTON.



Un tel mécanisme est confirmé par l'absence d'effet isotopique lors de l'hydroxylation du benzène ou de l'hexadécatérobenzène par $Fe^{II} - H_2O_2$ (63).

Il semble de plus que dans toutes ces réactions, le radical $OH^\bullet$ présente un caractère électrophile sensible. Ainsi lors de l'hydroxylation en présence de Fe^{II} EDTA, acide ascorbique et tampon phosphate, les réactivités relatives des aromatiques suivants se situent dans l'ordre indiqué (72)



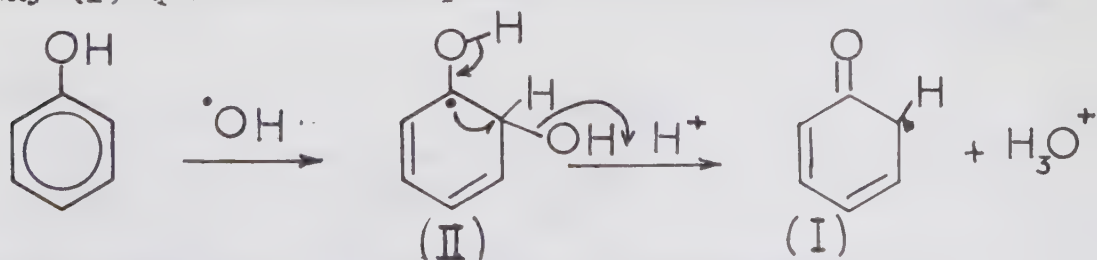
Ce caractère électrophile a également été démontré lors

la radiolyse de l'eau $\rho < 0$ dans l'équation de HAMMETT (4) . Ce caractère électrophile ne se retrouve nullement dans la phénylation pour laquelle la plupart des benzènes monosubstitués sont plus réactifs que le benzène envers un radical $Ar^\cdot$ en raison de l'effet polaire du substituant. De plus, les distributions en sont très différentes (84).

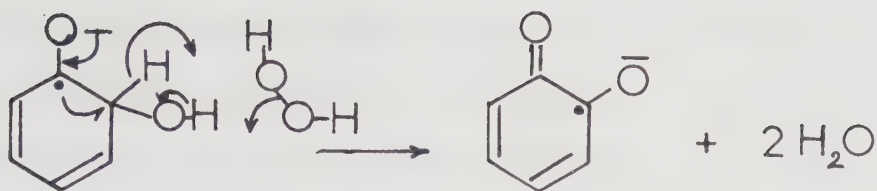
<u>Phénylation des dérivés aromati-</u> <u>ques.</u>				
	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	(%)
Nitrobenzène.	62,5	9,8	27,7	
Anisole.	67	18	15	

TABLEAU II .

L'évolution du radical hydroxycyclohexadienyl dépend fortement du substrat et des conditions de pH comme l'ont démontré JEF COATE et NORMAN (51). Ainsi, pour l'hydroxylation du phénol à pH 1, on met en évidence le radical phénoxy (I) qui est obtenu par

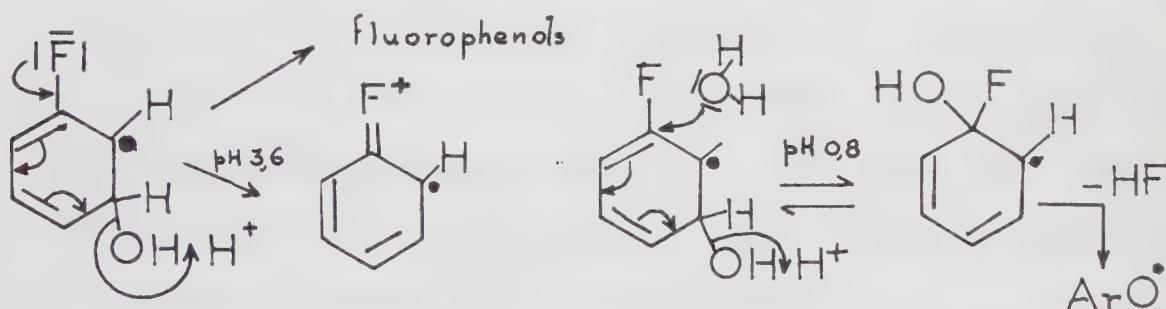


élimination d'eau à partir de l'intermédiaire (II) lui-même mis en évidence entre pH 3 et 6. Vers pH 7, la forme semiquinone (III) observée pourrait provenir de l'action oxydante de H_2O_2 .



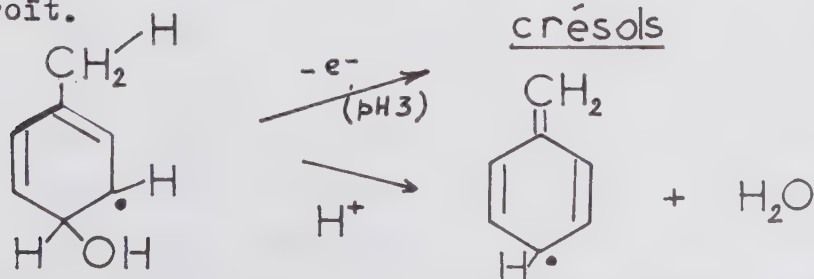
III

Dans le cas du fluorobenzène, il y a inversion des proportions de phénol et fluorophénol entre pH 3,6 et 0,8 (51).



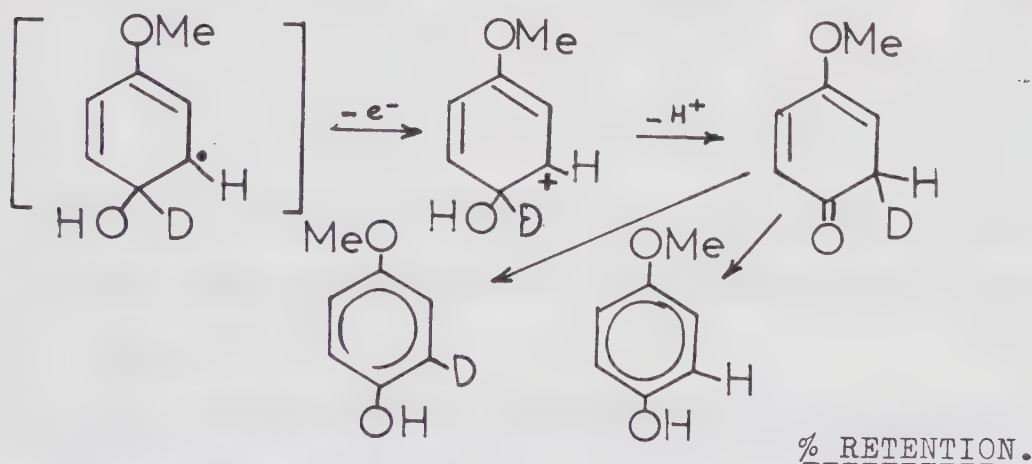
Le pH de la solution, lors de l'hydroxylation du benzène, du toluène ou de l'anisole par le réactif de FENTON, a une influence notable sur les quantités respectives de phénols et biaryls. Ainsi, d'après JEF COATE et coll (52), à pH décroissant, le rapport $\frac{\text{bibenzyl}}{\text{phénol}}$ croît lors de l'oxydation du toluène tandis que le rapport $\frac{\text{biphényl}}{\text{phénol}}$

décroît.



Lors de l'oxydation de l'anisole qui sert de référence à nos études sur l'hydroxylation de dérivés de structure b

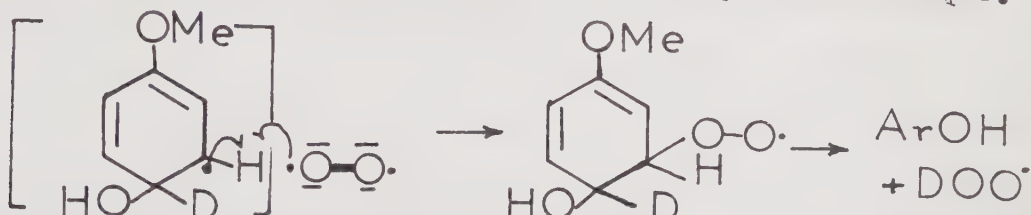
par le réactif de FENTON, l'intermédiaire radicalaire hydroxycyclohexadiényle ainsi que la formation de dianisyls n'ont pas été mis en évidence (52) et les rendements en méthoxyphénols décroissent avec le pH (pH 3,6: 14,6% pH 1,5= 0,05%) tandis que la distribution des isomères reste sensiblement constante. L'oxydation ultérieure du radical hydroxycyclohexadiényle peut faire intervenir une des entités oxydantes suivantes : Fe^{III} , un radical $\text{OH}^\bullet$, l'oxygène moléculaire, l'eau oxygénée ou la combinaison de ces oxydants. On peut alors s'attendre à une migration intramoléculaire d'hydrogène s'il y a formation du carbocation et rétention de deutérium dans le p-méthoxyphénol résultant de l'oxydation du p-deutéroanisole.



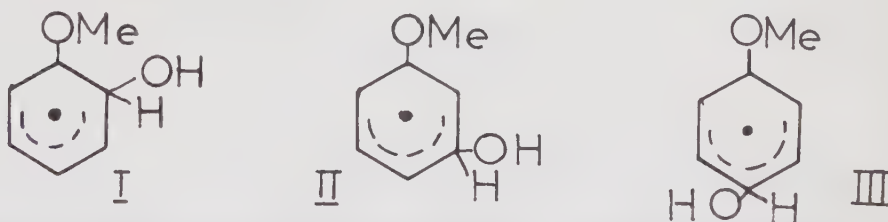
a).	Fe	H ₂ O ₂		3,5
b).	Fe	H ₂ O ₂	F ⁻	5,0
c).	Fe	H ₂ O ₂	F ⁻ Cu ^{II}	5,3
d).	Fe	H ₂ O ₂	O ₂	2,2
e).	Fe	H ₂ O ₂	en excès	6,5

TABLEAU III.

Ce dernier résultat est à relier au fait que l'eau oxygénée est un excellent oxydant à I électron pour les radicaux dont le carbocation dérivé est stabilisé par un effet +M. D'autre part, DORFMAN et Coll (28) ont montré que le radical hydroxycyclohexadiényle réagit très vite avec l'oxygène sur une ou plusieurs positions du noyau aromatique.



La forte proportion de 0-méthoxyphénol obtenu lors de l'oxydation par les réactifs de type FENTON $\text{Fe}^{\text{II}}-\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Ti}^{\text{III}}-\text{H}_2\text{O}_2$ ne saurait s'expliquer uniquement en terme de substitution électrophile.

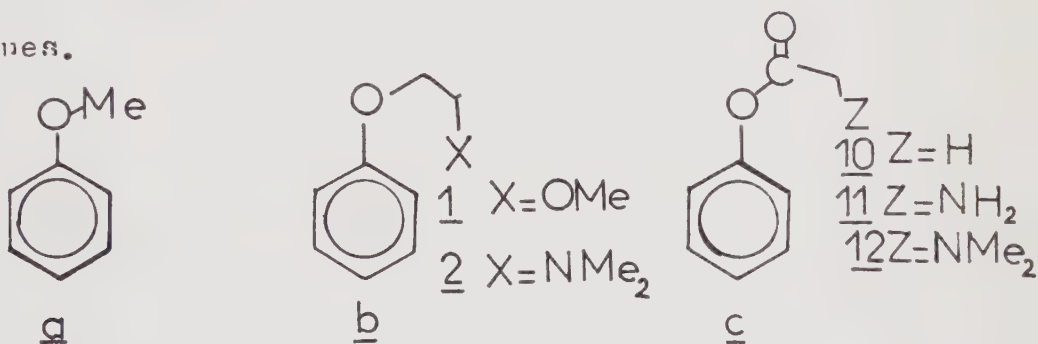


Parmi les hypothèses supplémentaires, on peut retenir :

- ___ . Une plus grande rapidité d'oxydation de (I) par les métaux.
- ___ . La possibilité de reconversion de (II) en (I) en présence de Fe^{III} .
- ___ . Une plus grande facilité pour les intermédiaires de type (II) ou (III) de retour à l'anisole par élimination de OH^- (catalyse acide) simultanément ou non à une réduction à I électron.

II). REACTION DE FENTON SUR DES COMPOSES AROMATIQUES A CHAÎNE LATÉRALE CHELATANTE.

L'étude des oxydations de l'anisole et de ses analogues structuraux 1 et 2 d'une part, et des esters phénoliques ou du phénol d'autre part, répond à une première préoccupation à savoir: mettre en évidence un effet de la chaîne latérale sur la distribution des isomères phénoliques.



Nous nous sommes efforcés de préciser, dans les paragraphes suivants, les conditions réactionnelles susceptibles de donner un intérêt synthétique à ces hydroxylations et plus particulièrement lors de l'oxydation du diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane, 2, du phénol ou des esters phénoliques.

Les résultats de NOFRE et CIER (70) et EICH et ROCHELMEYER (101) lors de l'hydroxylation de l'acide benzoïque ou de l'acétanilide par le complexe Fe^{II} , EDTA ou Cu^{I} , l'eau oxygénée et l'acide ascorbique, nous ont conduit à étudier ces mêmes systèmes pour nos substrats, en portant une attention plus particulière à l'influence du pH, de la

concentration en ion métallique et des oxydations ultérieures des dérivés phénoliques obtenus.

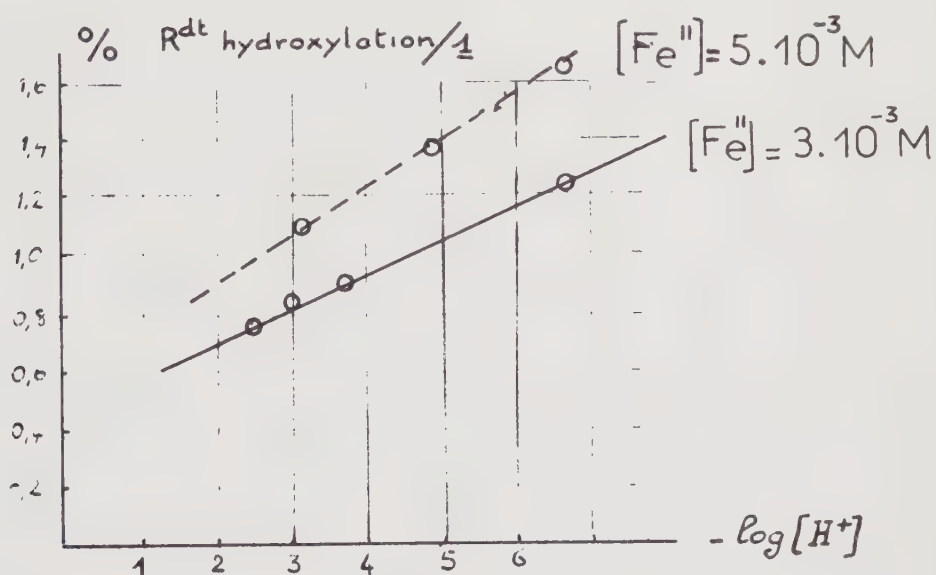
A). Réaction de FENTON sur l'anisole et le méthoxy-I-phé-
-noxy-2-éthane.

Un procédé constamment utilisé pour l'oxydation des aromatiques par le réactif de FENTON consiste en l'addition progressive d'une solution d'eau oxygénée à une solution ou une suspension du dérivé aromatique en présence de sulfate ferreux (52) . Le composé aromatique est ainsi continuellement en énorme excès par rapport à l'oxydant ce qui a pour effet de limiter considérablement les possibilités de réactions ultérieures des phénols formés. LINDSAY SMITH et NORMAN (62) ont montré que la vitesse d'addition de l'eau oxygénée jouait un rôle notable sur la distribution des produits de réaction.

L'hydroxylation est effectuée sous azote et l'étude analytique des produits formés est réalisée par chromatographie en phase vapeur. La précision sur les pourcentages d'isomères est de l'ordre de $\pm 4\%$ dans ce cas.

Nous avons vérifié dans le cas de l'hydroxylation de l'anisole et de I l'influence des conditions de pH sur le rendement total en phénols (52) . Ainsi le rendement

croît avec le pH dans la zone 2,5 à 6,0 comme l'indique la courbe I tandis que la distribution est pratiquement constante :



Entre pH 2,5 et pH 6,0, la distribution des isomères phénoliques dérivés de I reste pratiquement constante:

(O:m:p = 86: 6 : 8 (pH 2,4); O:m:p = 84 : 2 : 14 (pH 3,5)

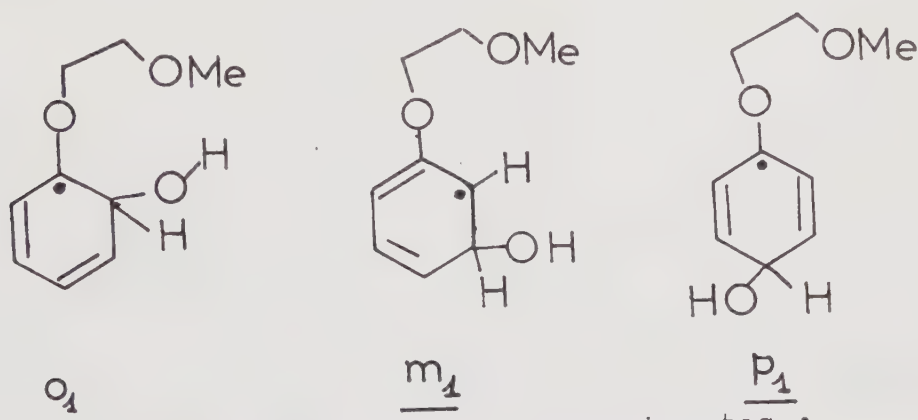
De plus la différence avec la distribution des méthoxy phénol est trop faible (O:m:p méthoxyphénol = 85 : 4 : 11 à pH 3,5) pour être considérée comme significative.

Enfin, dans le cas de l'hydroxylation de l'anisole comme celle de I , l'augmentation de la concentration en ion ferreux se traduit par une augmentation du rendement total en produits phénoliques (Cf Fig.I), ainsi que l'ont vérifié JERCOATE et COLL (52). Les mêmes auteurs ont mis en évidence une légère augmentation des proportions d'o-méthoxyphénol en effectuant la réaction d'hydroxylation avec des ions ferreux en excès. Le même phénomène est constaté

lors de l'hydroxylation de I $\left\{ \begin{array}{l} \text{Fe}^{++} = 2.10^{-3} \text{M} \text{ O:m:p} = 83:4:13 \\ \text{Fe}^{++} = 5.10^{-3} \text{M} \text{ O:m:p} = 90:4:6 \\ \text{Fe}^{\text{II}} = 3.10^{-3} \text{M} \text{ O:m:p} = 81:2:17 \\ \text{Fe}^{++} = 5.10^{-3} \text{M} \text{ O:m:p} = 93:1:6 \end{array} \right.$

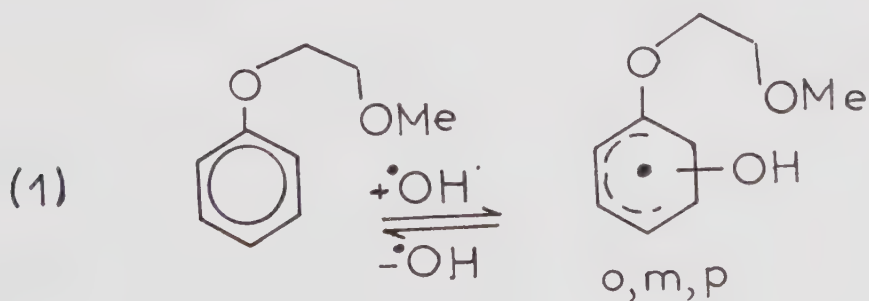
Anisole

L'hydroxylation des aromatiques passant par des intermédiaires du type radical hydroxycyclohexadienyle (HCD°), l'ion métallique peut intervenir



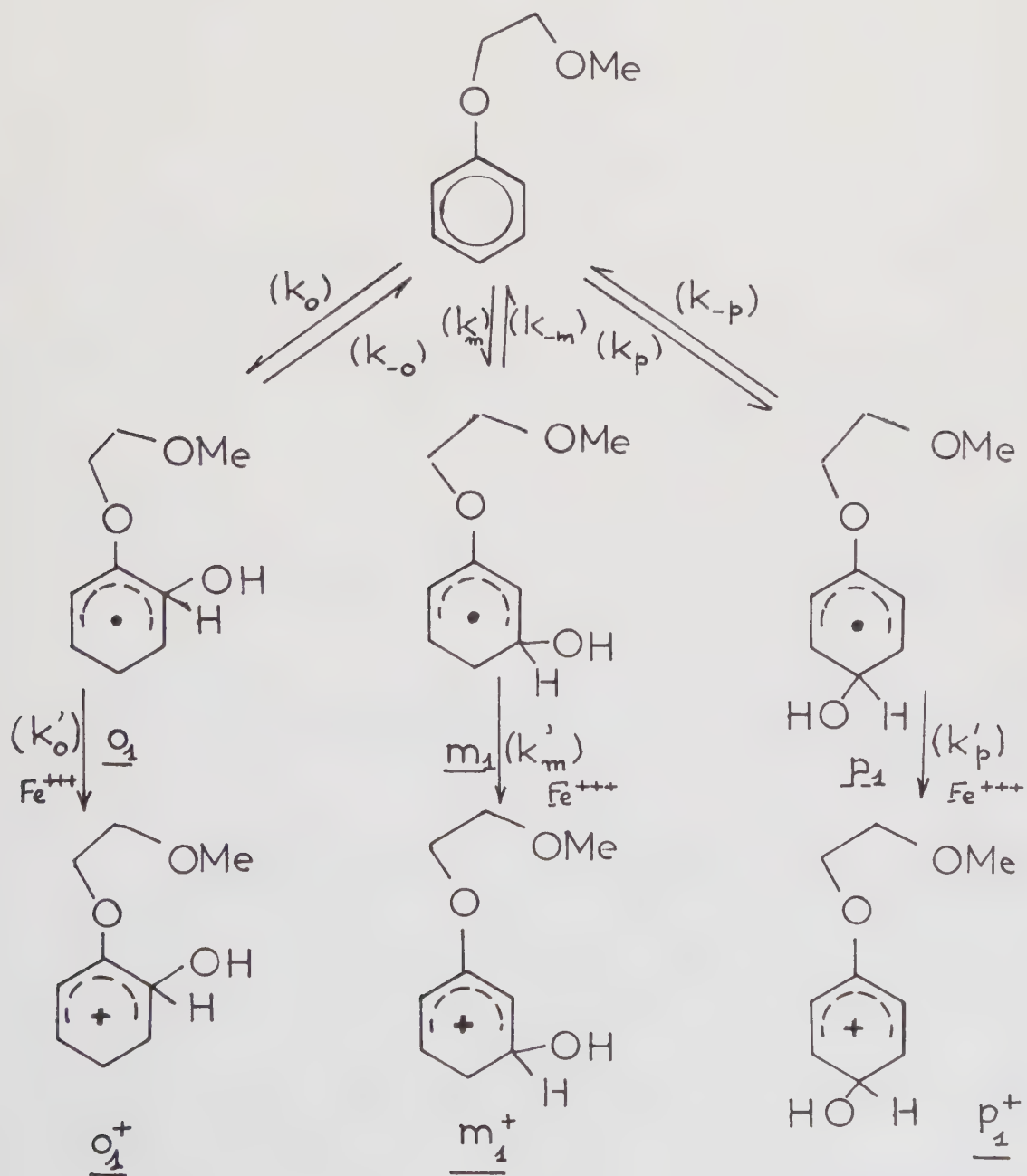
à ce niveau dans les deux réactions suivantes :

- réaction équilibrée d'élimination d'eau catalysée par un acide, accompagnée d'un transfert à I electron synchrone qui régénère I ,



L'hypothèse d'un équilibre ($\text{I} \rightleftharpoons \text{O}_\text{I}, \text{m}_\text{I}, \text{p}_\text{I}$) est compatible avec les résultats de VOLKERT et SCHULTE-FROHLINDE (92) pour l'hydroxylation de l'acide benzoïque par irradiation d'une solution aqueuse de N_2O avec des concentrations croissantes de ferricyanure de potassium.

- réaction d'oxydation des radicaux $\text{HCD}^\bullet$ o_1 , m_1 et p_1
 en carbocation correspondant puis en un des trois
 phénols :



Dans l'hypothèse d'un état quasi stationnaire,

$$\frac{d(O_I)}{dt} = 0$$

$$\frac{d(m_I)}{dt} = 0$$

$$\frac{d(p_I)}{dt} = 0$$

En conséquence :

$$(3) \frac{d(O_I)}{dt} = k_o [S] [\text{oxydant}] - k_{-o} [O_I] - k'_o [O_I] [Fe^{III}] = 0$$

$$(4) \frac{d(m_I)}{dt} = k_m [S] [\text{oxydant}] - k_{-m} [m_I] - k'_m [m_I] [Fe^{III}] = 0$$

$$(5) \frac{d(p_I)}{dt} = k_p [S] [\text{oxydant}] - k_{-p} [p_I] - k'_p [p_I] [Fe^{III}] = 0$$

$$O_I = \frac{k_o [S] [\text{oxydant}]}{k_{-o} + k'_o [Fe^{III}]} \quad m_I = \frac{k_m [S] [\text{oxydant}]}{k_{-m} + k'_m [Fe^{III}]} \quad p_I = \frac{k_p [S] [\text{oxydant}]}{k_{-p} + k'_p [Fe^{III}]}$$

La vitesse de formation du carbocation peut s'écrire de la façon suivante :

$$\frac{d(O_1^+)}{dt} = k'_o [O_I] [Fe^{III}] = \frac{k_o k'_o [S] [\text{oxydant}] [Fe^{III}]}{k_{-o} + k'_o [Fe^{III}]}$$

$$\frac{d(m_I^+)}{dt} = k'_m \frac{[m_I][Fe^{III}]}{[Fe^{III}]} = \frac{k_m k'_m [S] \text{ oxydant } [Fe^{III}]}{k_{-m} + k'_m [Fe^{III}]}$$

$$\frac{d(p_I^+)}{dt} = k'_p \frac{[p_I][Fe^{III}]}{[Fe^{III}]} = \frac{k_p k'_p [S] \text{ oxydant } [Fe^{III}]}{k_{-p} + k'_p [Fe^{III}]}$$

et dans les distributions d'isomères, les constantes de vitesse interviennent de la façon suivante :

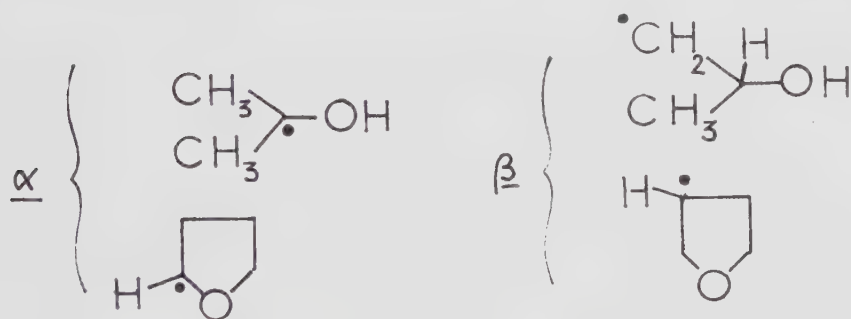
(6).

$$O : m : p = \frac{k_o k'_o [Fe^{III}]}{k_{-o} + k'_o [Fe^{III}]} : \frac{k_m k'_m [Fe^{III}]}{k_{-m} + k'_m [Fe^{III}]} : \frac{k_p k'_p [Fe^{III}]}{k_{-p} + k'_p [Fe^{III}]}$$

Pour les faibles concentrations en ion ferrique :

$$O : m : p \approx \frac{k_o k'_o}{k_{-o}} : \frac{k_m k'_m}{k_{-m}} : \frac{k_p k'_p}{k_{-p}}$$

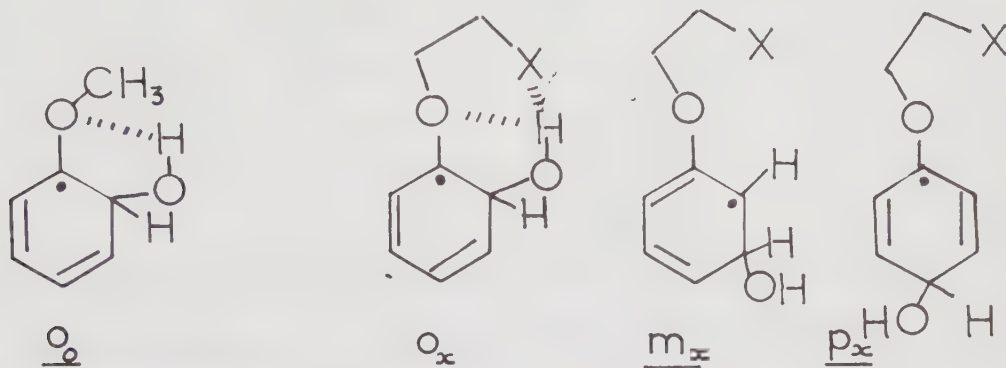
Des équations (6) il résulte que la vitesse d'oxydation des radicaux intermédiaires ($\text{HCD}^\bullet$) par les ions ferriques ou tout autre oxydant comme l'eau oxygénée ou l'oxygène moléculaire intervient nécessairement sur la distribution des produits phénoliques. Or dans les études d'oxydation des alcools par le radical hydroxyle, NORMAN et WEST (67) ont mis en évidence la plus grande vitesse de disparition des radicaux adjacents à un groupement hydroxy ou alcoxy par rapport aux autres situés en β , en présence de Fe^{III} , de H_2O_2 ou de O_2 .



Ces résultats permettent de prévoir dès maintenant pour k'_o et k'_p des valeurs supérieures à celle de k'_m . Les radicaux ($\text{HCD}^\bullet$) ortho et para qui se caractérisent par un carbone trivalent adjacent à un groupement fortement donneur d'électron donc susceptible de stabiliser le carbocation résultant devraient être oxydés rapidement.

De plus, la forte proportion de l'isomère ortho dans le cas de l'hydroxylation de l'anisole ou des substrats I et 2 par le réactif de FENTON aussi bien que par irradiation de l'eau oxygénée peut être imputée à l'équilibre (I) pour lequel la forme ($\text{HCD}^\bullet$) ortho serait majoritaire, ce dernier radi-

-cal, à la différence des deux autres, pouvant être stabilisés par une liaison hydrogène intramoléculaire.

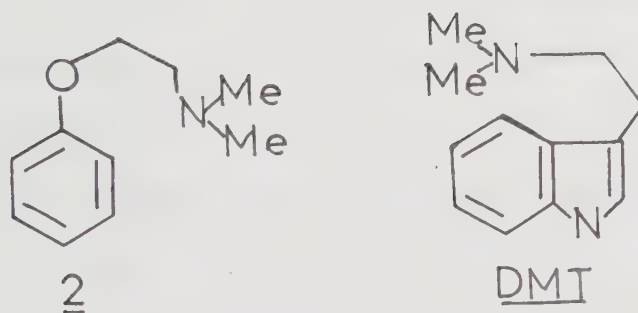


B). Hydroxylation du diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane par la réaction de FENTON.

Pour une étude plus précise des effets de la chaîne latérale sur l'hydroxylation des aromatiques, nous nous sommes efforcés de travailler dans des conditions expérimentales qui nous fournissent des rendements supérieurs à ceux obtenus par le réactif de FENTON simple. Les résultats obtenus par M. JULIA et RICALES (48) lors de l'hydroxylation de la N,N-diméthyltryptamine par la méthode de CIER et NOFRE (16) nous ont encouragé à pratiquer cette modification de la réaction de FENTON. La complexation de Fe^{II} par l'EDTA augmente l'efficacité du système tandis que l'addition d'acide ascorbique (H_2A) accroît sa vitesse d'hydroxylation. Les auteurs ont montré que le rendement était optimal lorsque les réactifs étaient dans le rapport suivant : Fe^{II} , EDTA, H_2O_2 , H_2A , substrat = 1;1;2;0,5;1 .

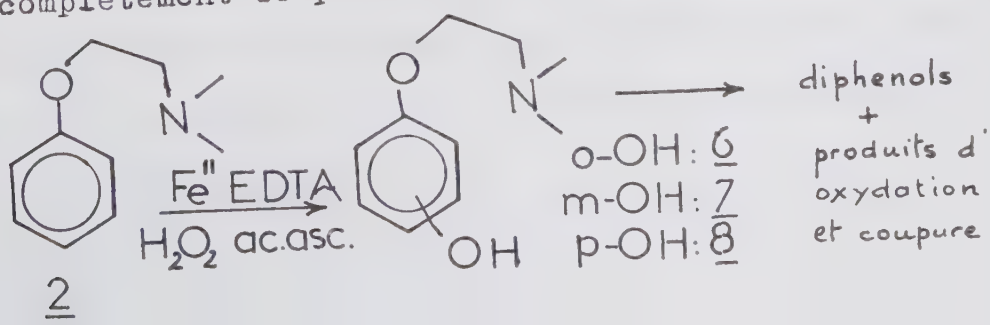
Le choix de 2 comme substrat se justifiait par son équivalence de structure avec la N,N-diméthyltrypta-

-mine (DMT).



Mais tandis que la chaîne aminée, dans le cas de la DMT, intéresse une éventuelle direction d'hydroxylation en 4, position normalement défavorisée dans le cas de l'indole, la chaîne $-O-CH_2-CH_2-N(Me)_2$ de 2 serait susceptible d'augmenter encore l'orientation en ortho, position déjà largement majoritaire lors de l'oxydation de l'anisole par le réactif de FENTON.

La réaction est effectuée en milieu homogène en présence de tampon phosphate avec des concentrations de $10^{-2}M$ en substrat et réactifs. Le temps d'oxydation a été fixé uniformément à 2 minutes dans le cas de l'hydroxylation par le couple Fe^{II}/Fe^{III} (EDTA) ou Cu^I/Cu^{II} . Dans ces conditions, le taux de récupération de substrat est toujours supérieur à 50% du substrat de départ et le rendement proche du maximum. On limite ainsi le rôle de l'oxydation ultérieure des isomères phénoliques obtenus, 6, 7, 8 sans, toutefois, éliminer complètement ce phénomène.



L'hydroxylation est effectuée entièrement sous azote pour éviter toute oxydation par l'oxygène moléculaire et les études analytiques permettent une précision suffisante (erreur relative sur le rendement % = $\pm 5\%$; erreur relative sur les % distribution: $3,4\%$; erreur relative sur le % substrat récupéré 5 à 10%).

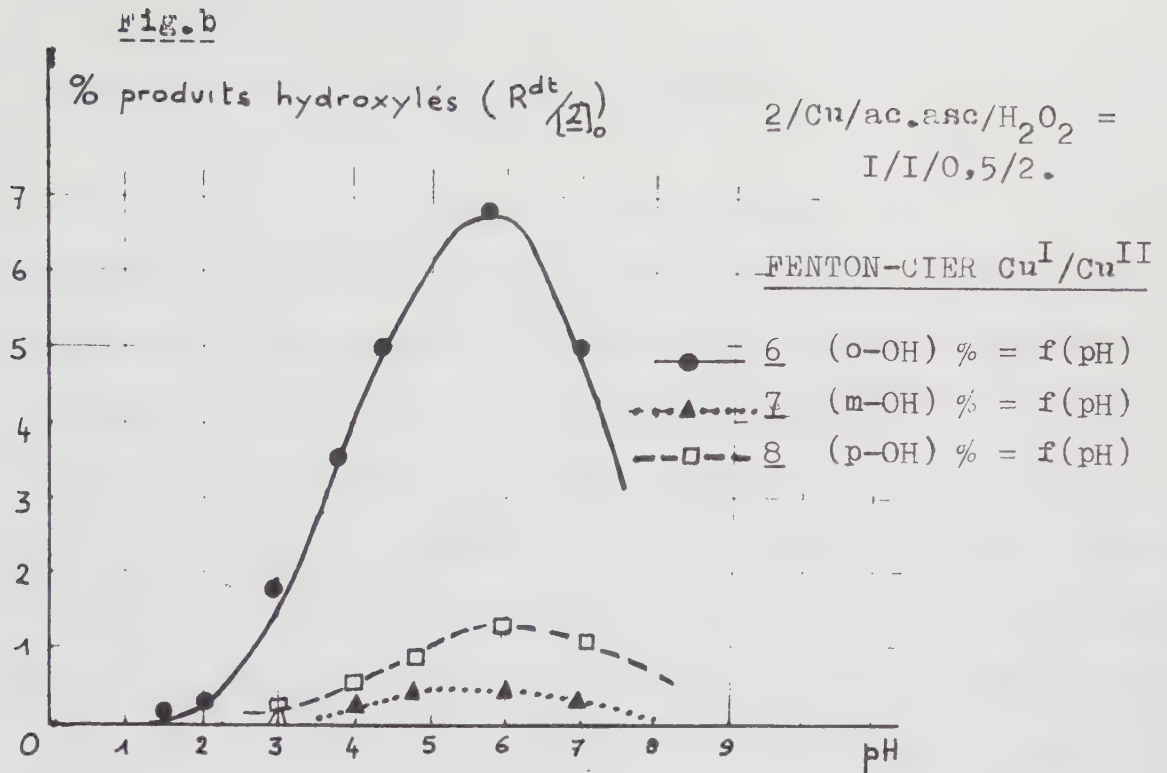
Influence du pH : Les variations de pH modifient considérablement les rendements d'hydroxylation de 2 qui sont maximum à pH 7,0-7,5 dans le cas du couple Fe^{II} (EDTA) et à pH 6,0 dans le cas du couple $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$. Dans ce dernier cas, les rendements sont limités aux pH supérieurs par la précipitation des hydroxydes de cuivre.

Dans le cas du Fe^{II} (EDTA), l'augmentation de pH s'accroît également d'une augmentation des proportions d'ortho (pH 2,7 0 : m : p = 72 : 6 : 22 ;

pH 7,5 0 : m : p = 82 : 1 : 17).

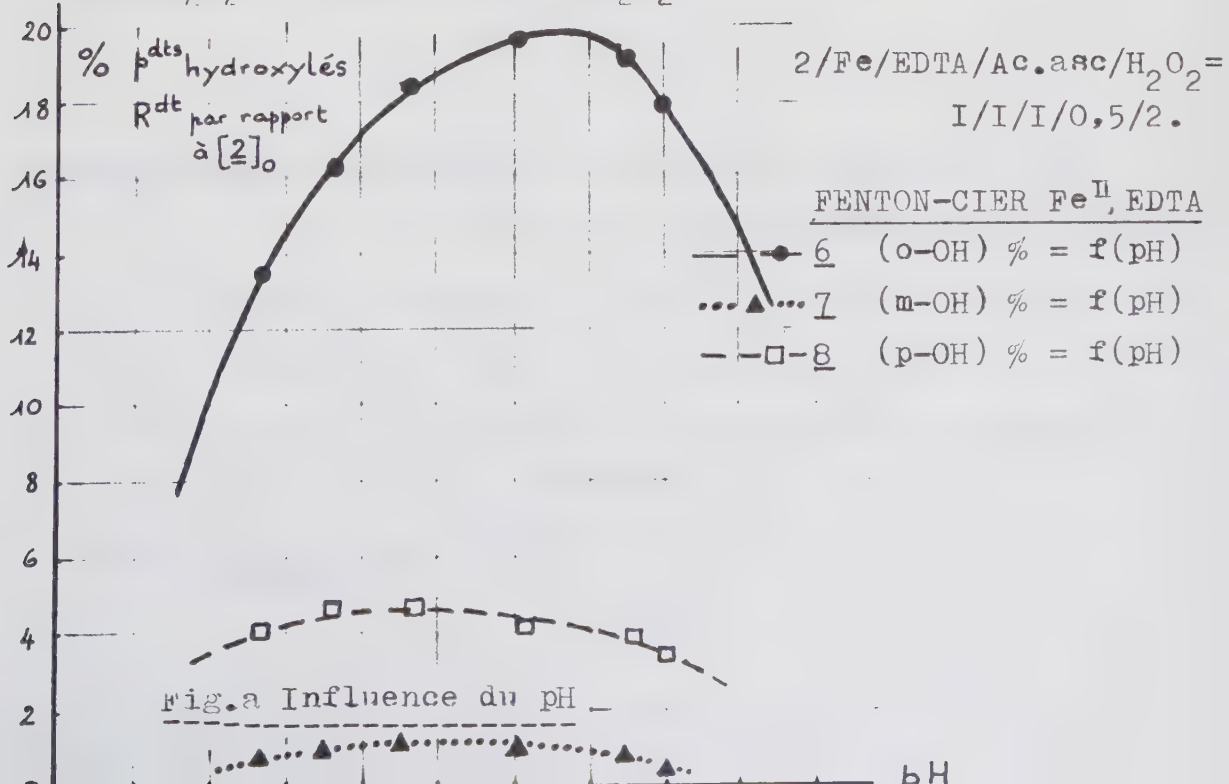
L'allure des courbes % OH = f(pH) met en évidence l'influence de la protonation du groupement $-\text{N}(\text{Me})_2$ sur la répartition (Cf. Fig a).

Dans le cas de la réaction de FENTON-CIER avec le couple $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$, les variations ne sont pas aussi significatives et les rendements, à pH inférieur à 2,5, trop faibles pour que l'on puisse apprécier la distribution à 4 ou 5% près. Néanmoins les fortes proportions d'ortho peuvent correspondre à la modification de la solvation des ions cuivriques (I7), (Cf. Fig b).



Influence du pH sur le rendement en produits phénoliques
formés lors de l'hydroxylation de 2 par le système

Cu, H_2O_2 , et Fe, EDTA, H_2O_2 .



Influence de la quantité d'eau oxygénée.

NOFRE et CIER (16) ont montré que les meilleurs rendements en produits phénoliques étaient obtenus pour une quantité d'eau oxygénée double de celle du substrat et de l'ion métallique. Nos expériences avec des quantités variables d' H_2O_2 en présence de Fe^{II} (EDTA) ou de Cu^{I} confirment ce résultat (Fig.c et Fig.d). Il faut remarquer en outre que la distribution des isomères phénoliques 6, 7, 8 reste pratiquement constante et équivalente à celle du méthoxy phénol. Ceci permet de supposer que l'oxydation ultérieure des intermédiaires radicalaires, par l'eau oxygénée, est indépendante de l'influence directrice de la chaîne aminée.

Influence de l'ion métallique et de sa concentration.

En présence d'acide ascorbique ($0,5 \cdot 10^{-2} \text{M}$), les quantités croissantes de Fe^{II} ou de Cu^{I} se traduisent par un accroissement des rendements d'hydroxylation (% OH) et du pourcentage de substrat consommé mais le rapport

$$\frac{\% \text{ OH}}{\% \text{ consommé.}} \quad \text{diminue.}$$

Diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane

FENTON-CIER

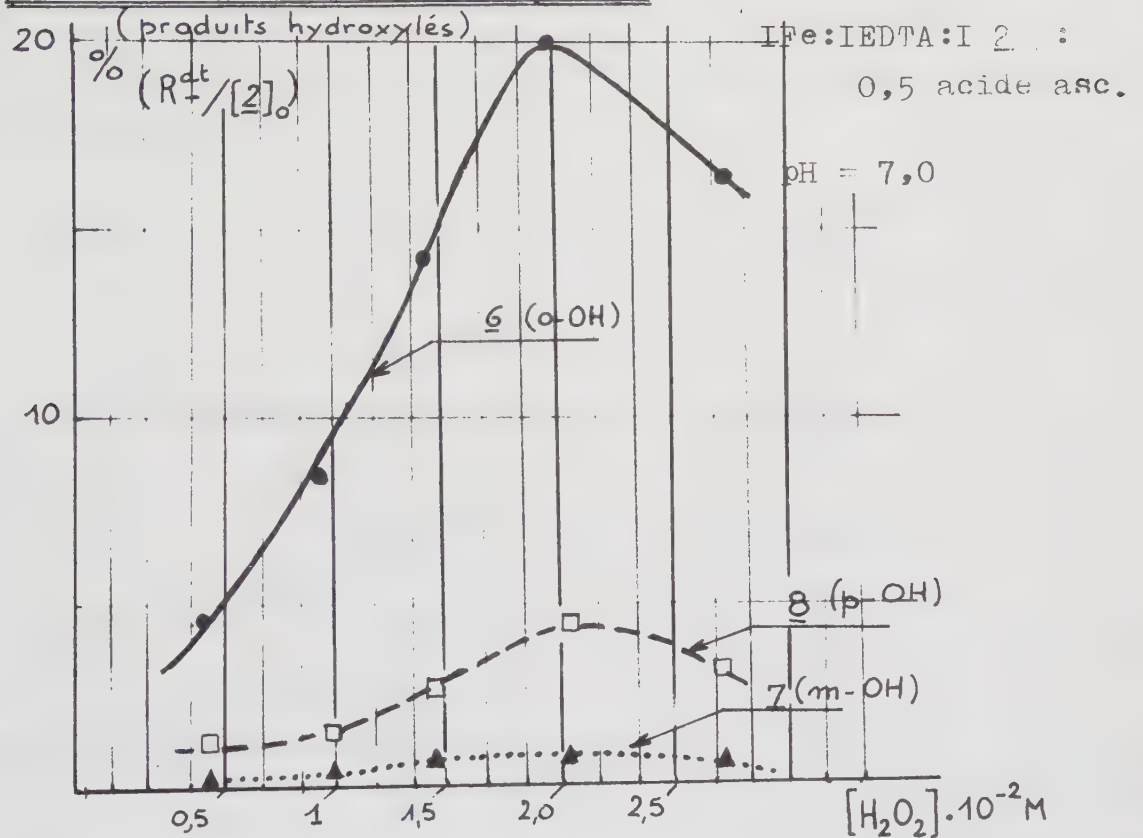


Fig. c.

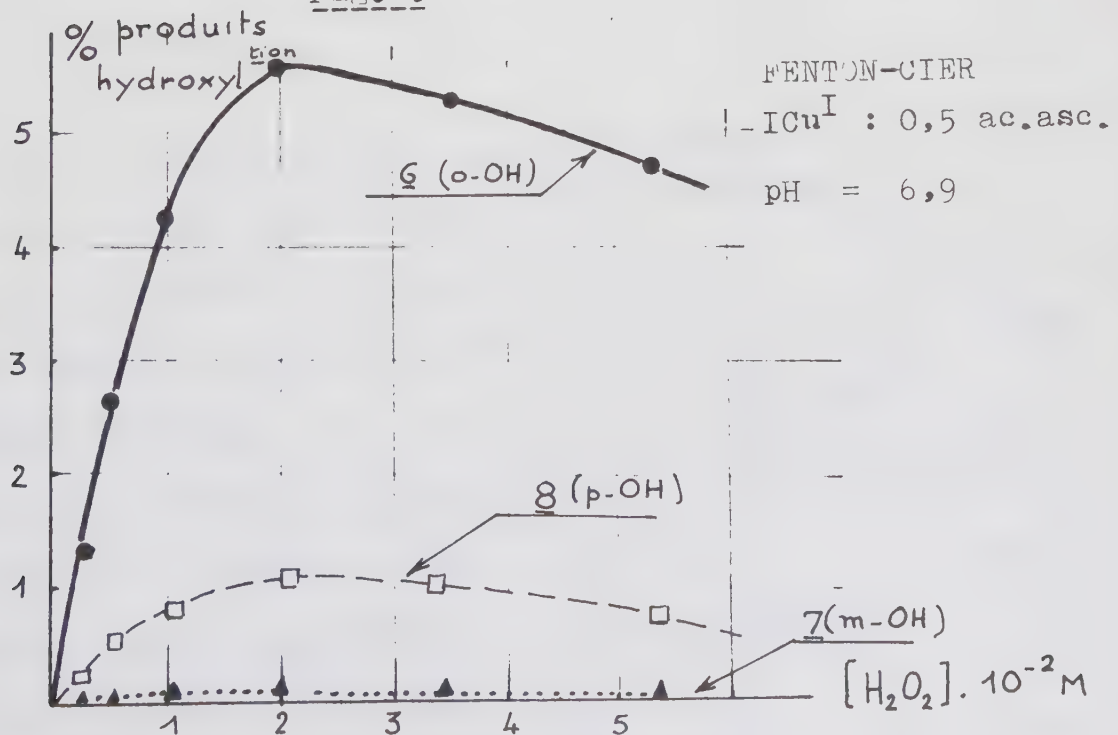


Fig. d

De plus, dans ces conditions, des quantités croissantes de Fe^{II} ou de Cu^{I} se traduisent par une diminution de la proportion de l'isomère ortho 6.

$$\text{Cu}_0^{\text{I}} = 0,25 \cdot 10^{-2} \text{ M}$$

$$0 : m : p = 82 : 2 : 16$$

$$\text{Cu}_0^{\text{I}} = 3 \cdot 10^{-2} \text{ M}$$

$$0 m : p = 70 : 5 : 25$$

tandis que la proportion de para augmente et celle de méta reste sensiblement constante (Fig.e).

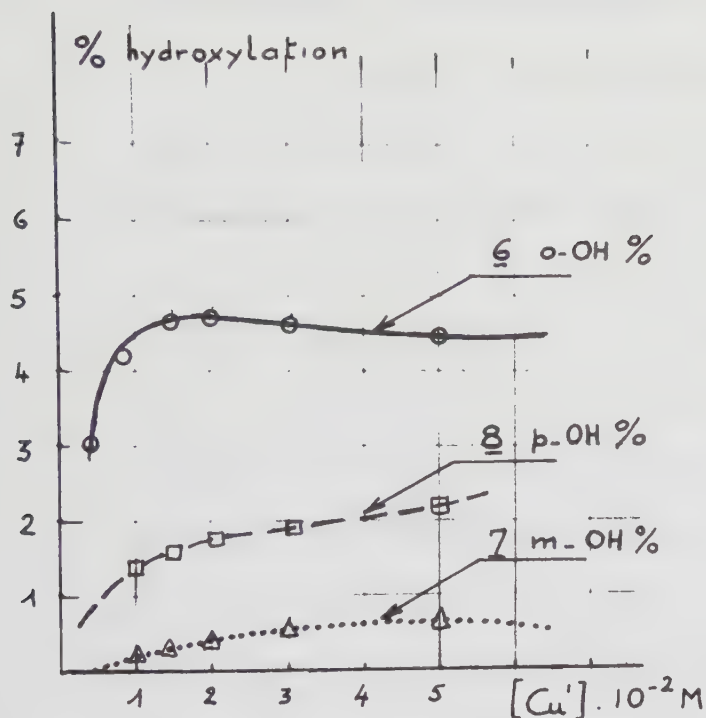


fig-e

Une faible diminution de la proportion de l'isomère ortho a également été obtenu en diminuant le rapport Fe^{II} (EDTA). (Cf. Fig f). Cette influence de la concentration en ion métallique sur la distribution semble pouvoir confirmer, dans le cas de l'hydroxylation de 2, l'existence d'un effet de

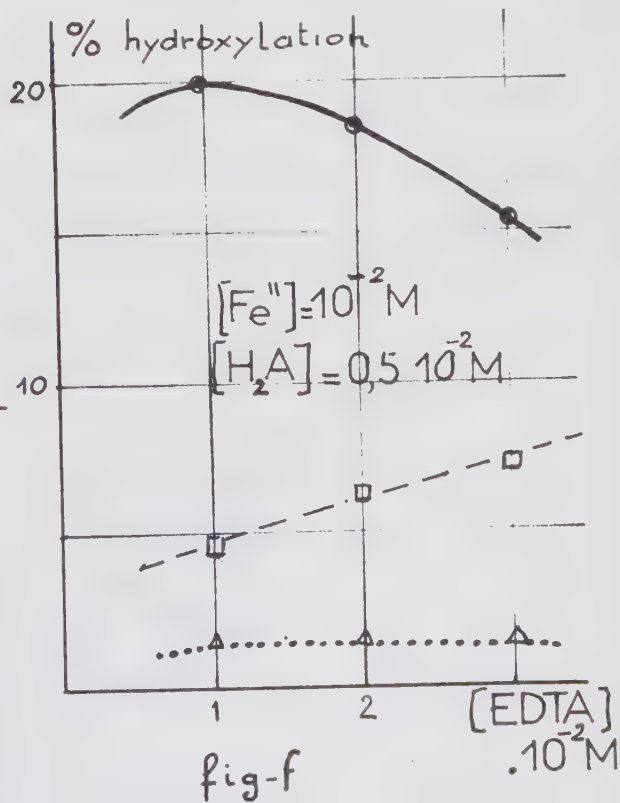


fig-f

chaîne en liaison avec l'ion métallique.

Influence de la concentration en substrat 2

Lors de l'hydroxylation par le système Cu^{I} , H_2O_2 , des quantités croissantes de substrat dissoutes dans la solution de départ diminuent le rapport $\frac{\% \text{ OH}}{\underline{2} \text{ consommé}}$.

Et pour $(\underline{2}) = 10 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ en présence de Cu^{I} ($\text{Cu}^{\text{I}} = 10^{-2} \text{ M}$), le rendement d'hydroxylation diminue (I%). Cependant, ces augmentations de concentration de substrat de départ se caractérisent par une augmentation sensible de la proportion de l'isomère ortho $(\underline{2}) = 5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$; 0 : m:p = 90 : 2 : 8 au détriment de l'isomère para. Cet effet n'est pas observé dans le cas de l'hydroxylation en présence du couple $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ (EDTA) pour laquelle la forte chélation de l'ion ferrique par l'EDTA diminue la probabilité d'existence d'un complexe mixte $\underline{2}$, Fe^{II} , EDTA. Cependant, dans le cas de l'hydroxylation de $\underline{2}$ par Cu^{I} , H_2O_2 , cet effet de chaîne quoique faible pourrait être imputé à un complexe (Substrat - Cu^{I}) (cf. Fig. g) ou intermédiaire ($\text{HCD}^\bullet$), ortho- Cu^{II} (cf. Fig. h) tel que $\kappa'_o \gg \kappa'_p > \kappa'_m$

Fig. g

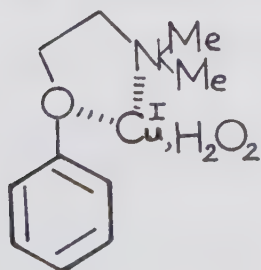
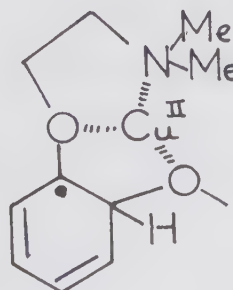


Fig. h



hydroxylation secondaire des méthoxyphénols ortho, méso, para et des isomères 6, 7, 8 dérivés de 2.

Pour déterminer l'influence d'éventuelles oxydations secondaires des produits d'hydroxylation dans la réaction de FENTON-CIER, nous avons soumis simultanément les trois isomères phénoliques en concentration égale ($0,22 \cdot 10^{-2} M$) dérivés de l'aniacole au réactif $Fe^{II}:EDTA:H_2O_2$: acide ascorbique: (1 : 1 : 2 : $0,5 \cdot 10^{-2} M$) et dosé les produits phénoliques restant à des temps de réaction variables (Cf. Fig 1)

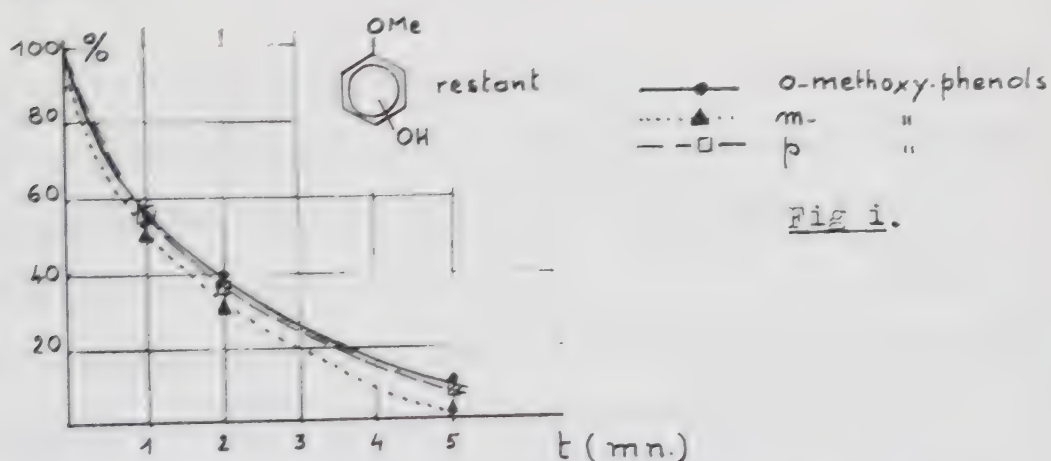
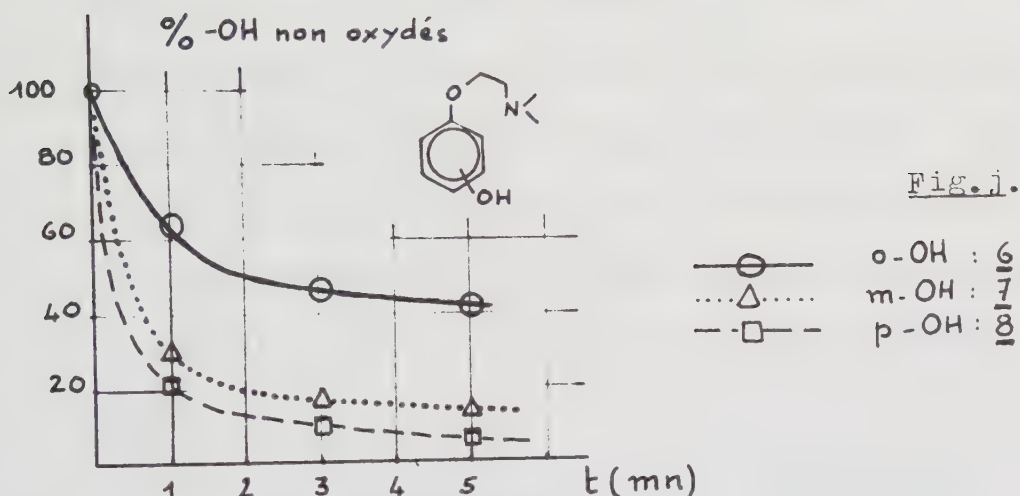


Fig 1.

Le m-méthoxyphénol disparaît le plus rapidement alors que les vitesses d'oxydation secondaire des isomères ortho et para sont sensiblement équivalentes. Le même procédé appliqué aux trois isomères phénoliques 6, 7, 8 dérivés de 2 fait apparaître des résultats très nettement différents, (Cf. Fig 1).

$$\frac{-d(\text{ortho})}{dt} < \frac{-d(\text{méta})}{dt} < \frac{-d(\text{para})}{dt}$$



Cette différence de vitesse d'oxydation secondaire entre ortho et para hydroxy-2, qui n'existe pas dans le cas des méthoxyphénols ortho et para, peut être attribuée à la chaîne aminée, soit par:

- une stabilisation de l'isomère ortho par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire $-O-H \dots N(Me)_2$, ou l'existence d'un complexe stable avec les ions ferreux.
- une augmentation de la vitesse d'hydroxylation de l'isomère para qui présente deux positions vacantes (au lieu d'une pour l'ortho) dans une éventuelle oxydation favorisée en ortho de la chaîne.

C). Reaction de FENTON-CIER sur les substrats à chaîne détachable.

Les résultats obtenus dans l'étude précédente sur 2 d'un éventuel effet directeur en ortho d'une chaîne

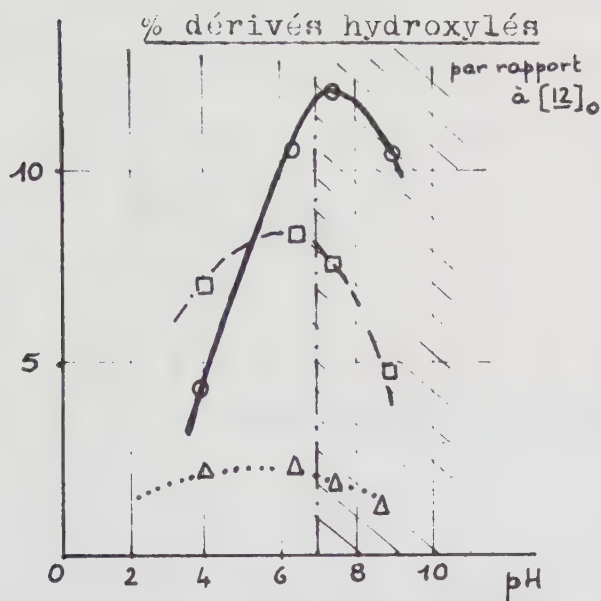
latérale aminée nous ont engagé à poursuivre les réactions sur les esters phéniques, analogues de l'acétate de phényle tout d'abord, phosphate de phényle par la suite. Les composés qui ne présentent plus un groupement fortement donneur d'électron comme les analogues de l'anisole, 1 et 2, laissent espérer une distribution des produits phénoliques résultant de leur hydroxylation, moins "riche" en isomère ortho en l'absence d'effet directeur de la chaîne.

a). Hydroxylation des esters phéniques.

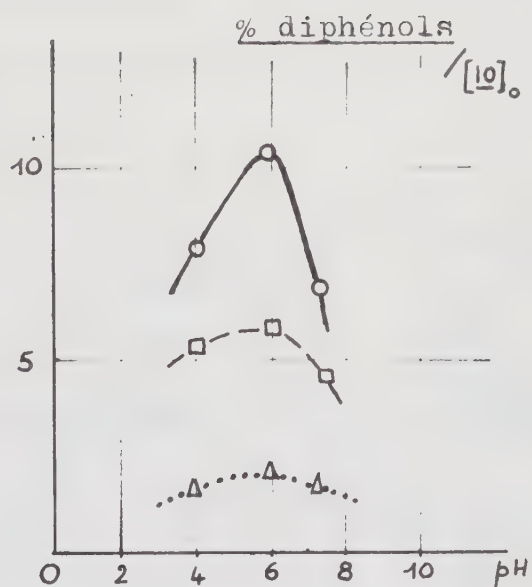
L'influence du pH et de la concentration en substrat (acétate de phényle 10, glycinate de phényle 11 ou diméthylamino acétate de phényle 12) ont été observés lors de l'hydroxylation par le réactif de FENTON modifié par CIER en présence du couple $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{EDTA})/\text{Fe}^{\text{III}}(\text{EDTA})$. Une étude analogue a été menée par M. JULIA et RICALES (48) sur ces différents substrats avec le couple $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$, en présence d'acide ascorbique.

Influence du pH.

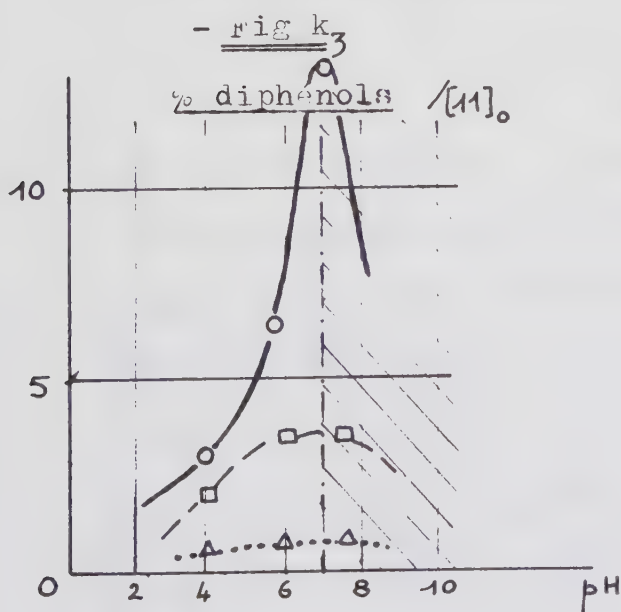
Là encore, les rendements en diphénols croissent régulièrement avec le pH dans la zone 3,5 à 7,0. C'est pour cette dernière valeur qu'ils atteignent leur maximum. Cette caractéristique vaut pour les trois isomères. (Cf. fig k_1, k_2, k_3).



Diméthylamino acétate de phényle I2



Acétate de phényle IO



Glycinate de phényle II

Fig k₂

- Fig k_I

Réaction de FENTON-CIER

$$Fe^{II} = 1 \cdot 10^{-2} M$$

$$EDTA = 1 \cdot 10^{-2} M$$

$$H_2O_2 = 2 \cdot 10^{-2} M$$

$$ac.asc = 0,5 \cdot 10^{-2} M$$

Tampon phosphate

- pyrocatechol
- Δ..... résorcinol
- hydroquinone

Enfin dans le cas des esters phéniliques avec une chaîne aminée II et I2, l'augmentation de pH se traduit par une augmentation de la proportion d'ortho tandis que l'acétate de phényle IO conserve une distribution constante (0 : m : p = 54 : 12 : 34)

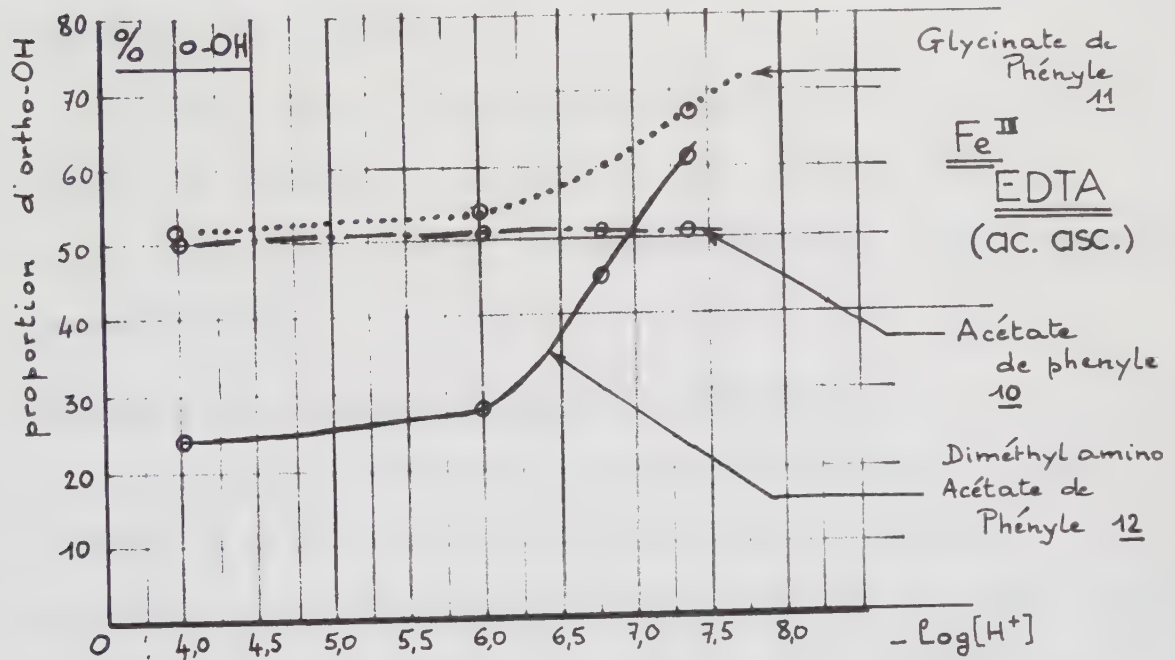


Fig. r_I : variation de la proportion d'isomère ortho en f (pH)

Cet effet de chaîne, quand le pH augmente, a également été vérifié lors de l'oxydation par le cuivre (48).

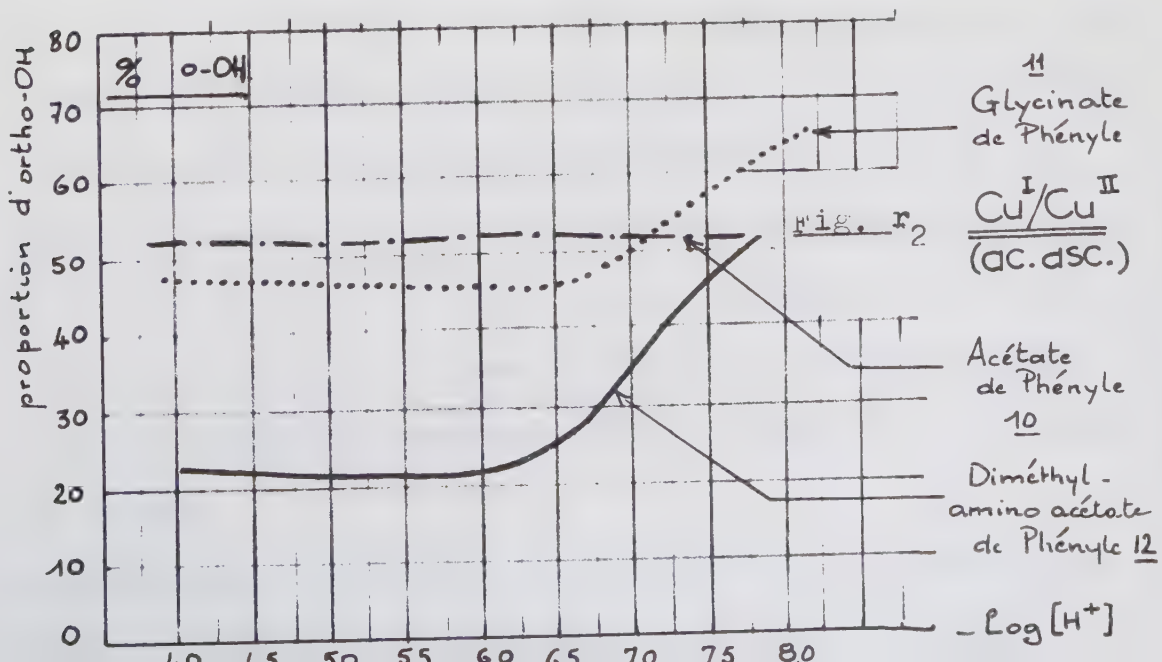


Fig. r₂

La comparaison des distributions obtenues à pH 4,0 à partir de I0 et I2 :

acétate de phényle, O : m : p = 54 : I0 : 34

diméthylamino acétate de phényle, O : m : p = 35 : I5 : 50

, suggère un effet d'encombrement stérique de la chaîne $-O-CH_2-CH_2-\overset{H}{\overset{+}{N}}(Me)_2$, vraisemblablement très solvatée.

A pH plus élevé, l'effet directeur de cette chaîne compense ce phénomène.

Influence de la concentration en substrat:

Nous avons répété ces expériences en ajoutant 5 fois plus de substrat de départ. Pour tous les esters de phényle, les réactions se sont traduites par une augmentation des proportions du catéchol et des diminutions de rendement des produits hydroxylés.

Hydroxylation du phénol dans les conditions de FENTON-CIER.

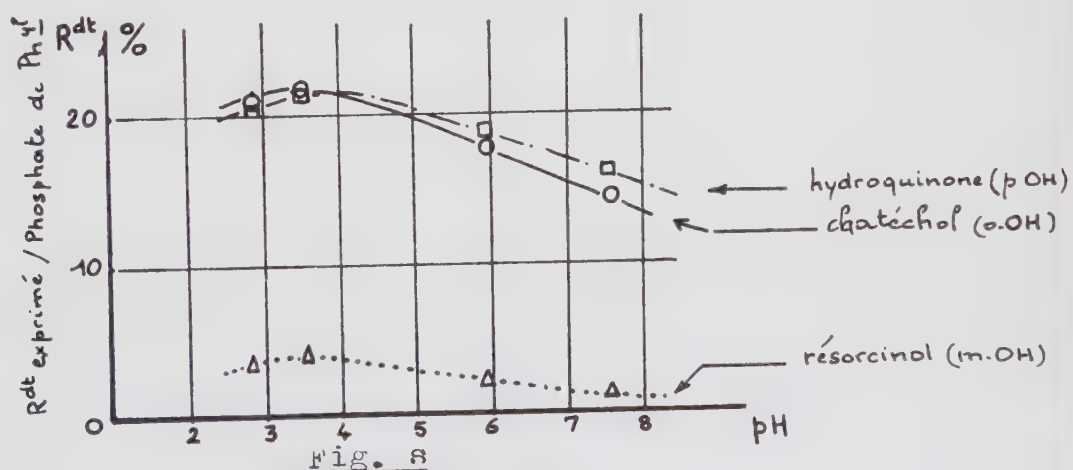
A titre de comparaison, les hydroxylations des esters de phényle ont été appliquées au phénol. Le rendement optimum (32%) est obtenu entre pH 5,5 et pH 6,0 avec une distribution presque indépendante du pH (O : m : p = 85 : 2 : I3). STEIN et WEISS (I02) ont constaté une augmentation considérable des proportions d'hydroquinone par addition d'ion F^- lors de la réaction de FENTON.

Les résultats confirment l'hypothèse d'une complexation de l'intermédiaire ortho-dihydroxylé qui dirigerait

l'oxydation dans cette position.

Hydroxylation du phosphate de phényle par le réactif de FENTON-CIER.

Le phosphate de phényle forme de bons complexes stables avec le cuivre et le fer. Cette qualité justifiait son choix comme substrat d'hydroxylation par le réactif de FENTON-CIER pour déterminer l'influence du complexe substrat-fer. La distribution de diphénols à différents pH, pratiquement constante (O : m : p = 44 : 7 : 49 à pH 7,5), ne s'accorde pas avec les résultats escomptés. Les meilleurs rendements d'hydroxylation sont obtenus cette fois à pH 4,0-5,0 (45%) (fig. 8)



Ces fortes proportions de para qui pourraient être attribuées à un phénomène d'encombrement stérique et ces rendements élevés (dus probablement à une chélation de l'ion métallique) ont été également mis en évidence (48) lors de l'hydroxylation par le système $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{H}_2\text{O}_2$ d'acide ascorbique. Dans ces conditions, la concentration d'acide

ascorbique et le pH n'ont pas d'effet sur la répartition. La dilution d'autre part se traduit par une légère augmentation des isomères ortho et méta au détriment de para. Ces résultats sont contradictoires avec l'hypothèse d'un chélate qui devrait normalement disparaître par dilution.

Enfin, toujours avec le système $\text{Cu}^{\text{I}}-\text{H}_2\text{O}_2$, une augmentation de la concentration en ion Cl^- s'accompagne d'une croissance de la proportion de méta.

Il est, en conclusion, difficile de relier précisément l'orientation et la complexation du phosphate de phényle.

CHAPITRE III

REACTION DE HAMILTON
ET
UDENFRIEND

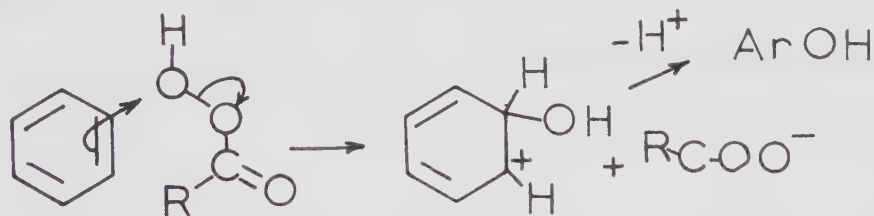
sur des substrats aromatiques
à chaîne "chélatante" non
détachable.

A). MECANISME DES REACTIONS D'HAMILTON ET
D'UDENFRIEND.

Il est intéressant de comparer l'oxydation par réactif de FENTON à celle effectuée par les peracides. ROIT et WATERS (79) ont, les premiers, vérifié qu'une telle oxydation se traduisait par une attaque électrophile du noyau aromatique sur ses centres nucléophiles (32) (23). Cette caractéristique est attribuée à la possibilité d'une coupure hétérolytique de la liaison peroxydique.



Si l'entité OH^+ n'a pu être détectée même en solution acide (8), il est possible que le noyau aromatique initie cette coupure.



DAVIDSON et NORMAN (103) ont étudié les distributions d'isomères et les réactivités relatives pour la réaction de composés aromatiques avec l'acide trifluoroperacétique très efficace car l'ion trifluoroperacétate est très stable (18).

Ces valeurs sont extrapolées à concentration nulle en peracide pour se dégager de l'influence d'une oxydation ultérieure.

-rieure des phénols.

" Distribution des isomères et réactivités relatives
de l'oxydation par l'acide trifluoropéracétique."

SUBSTRAT.

REACTIVITE RELATIVE AU
BENZENE.

	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	
Anisole.	73,7	0	26,3	53,0
Toluène.	78,2	2,3	19,5	11,7
Fluoroben- -zène.	17,2	0	82,8	0,2

TABLEAU III (bis).

La distribution d'isomères correspond bien à la forme généra-
-le de distribution pour un réactif électrophile de faible
sélectivité (82).

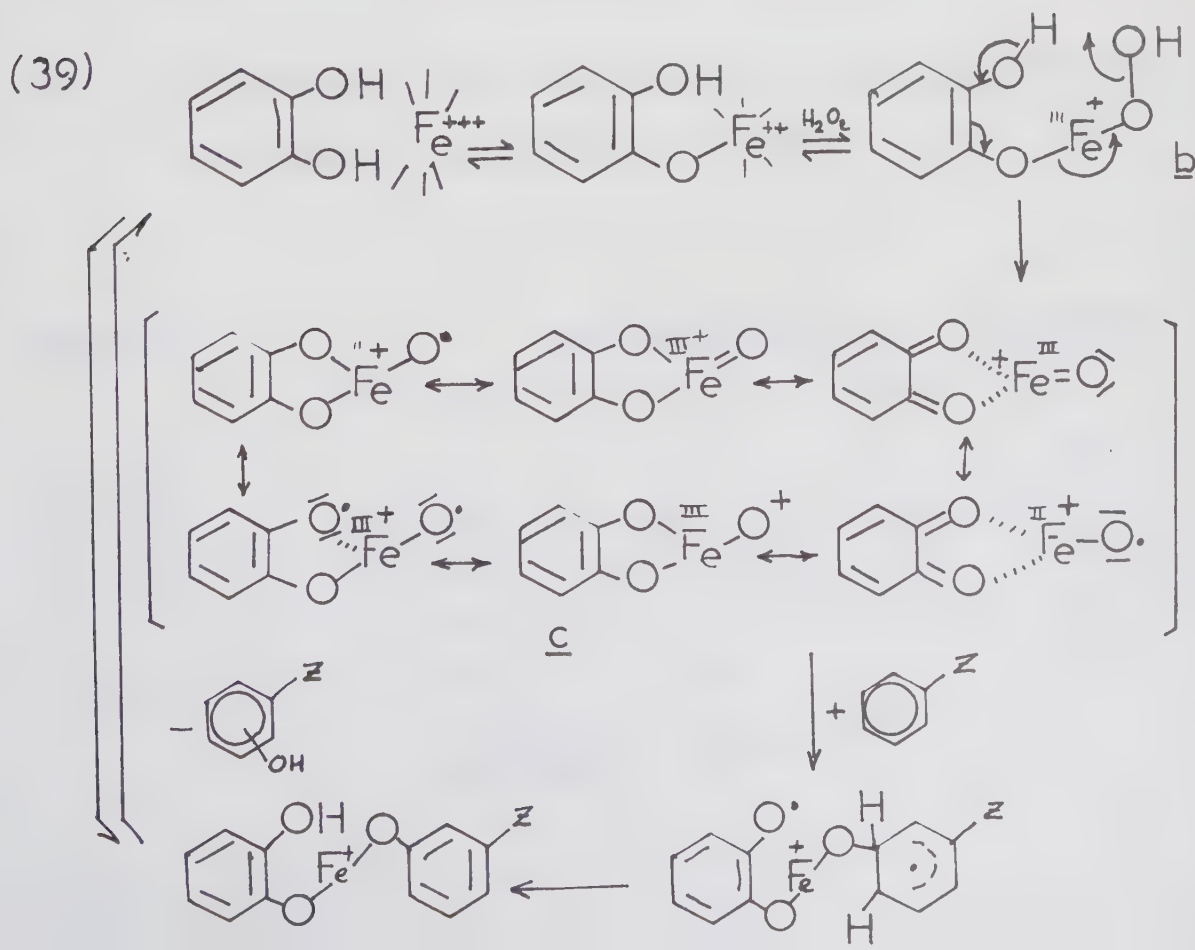
A_I). Hydroxylation par l'eau oxygénée en
présence de quantité catalytique de ion ferrique et de caté-
chol.

La possibilité d'hydroxyler des compo-
-sés aromatiques par l'eau oxygénée en présence de quantité
catalytique de Fe^{III} et d'un enediol tel que le catéchol à

PH₄, a été mise à jour par HAMILTON et FRIEDMAN (38) (39)
 Les études des produits formés et de cinétique de réaction
 ont montré que seul Fe^{III} et, à un moindre degré, Cu^{II} ont un
 rôle catalytique. D'autre part, seuls les dérivés benzéniques
 I-2 et I-4 dihydroxylés susceptibles d'une oxydation à deux
 électrons se sont révélés des catalyseurs.

Enfin, tout complexant des ions ferriques tel que
 l'EDTA ou le diol en excès, a un caractère inhibiteur.
 L'étude des rendements et des distributions d'isomères (tableaux
 IV et V) laisse apparaître une très faible sélectivité sans
 que l'on puisse supposer la présence d'un radical hydroxyle
 (absence de byaryls).

Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un intermédiaire
 comprenant Fe^{III}, l'enediol et l'eau oxygénée.



" Réactivité de divers aromatiques envers le système
d'HAMILTON comparativement au système de FENTON"

Substrat.	Réactivité Syst. HAMILTON relative au benzène.				Réactivité Syst. FENTON relative au benzène.			
	sur toutes les positions	séparément			sur toutes les positions	séparément		
		o	m	p		o	m	p
Benzène.	1,0	-	-	-	1,0	-	-	-
Benzène d ₆	0,75	-	-	-	1,0	-	-	-
Anisole.	1,4	2,8	0,0	2,8	6,35	16	0	6
Chlorobenzène.	0,6	0,7	0,3	1,5	0,55	0,7	0,5	1,0
Nitrobenzène.	0,6	0,9	0,5	1,1	0,14	0,1	0,13	0,4

TABLEAU V. (38)

" Produits d'hydroxylation de divers substrats par le
réactif d'HAMILTON à pH 4,2-4,3".

Substrat.	Distribution %.			Rendements.
	o	m	p	
Benzène.	-	-	-	26
Anisole.	65	5	35	55
Toluène.	51	17	32	-
Chlorobenzène.	45	15	40	24
Nitrobenzène.	48	26	26	27

TABLEAU IV. (38)

D'après HAMILTON (39), la formation du complexe b serait l'étape déterminant la vitesse. La possibilité pour le fer de transférer un électron par recouvrement de ses orbitales d avec les orbitales p de ses ligands confère une grande stabilité au complexe c. On ne peut estimer l'état d'oxydation du fer ou du ligand lors de l'hydroxylation (85) (86).

A,2 SYSTEMES HYDROXYLANTS UTILISANT L'OXYGENE MOLECULAIRE COMME
OXYDANT.

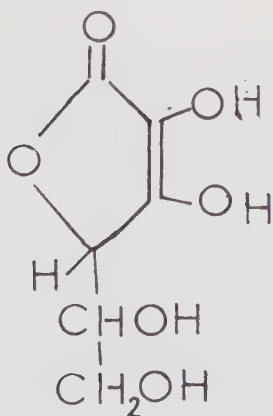
UDENFRIEND et ses collaborateurs (90) ont décrit un système non enzymatique, composé d'acide ascorbique (I), d'ion ferreux ou ferrique et d'oxygène moléculaire. Ce système étant susceptible d'hydroxyler les dérivés aromatiques. Il a été suggéré que l'on pouvait remplacer l'oxygène moléculaire par l'eau oxygénée qui serait obtenue par réduction au moyen de l'acide ascorbique. Il semblait alors raisonnable d'envisager l'hydroxylation comme une attaque de l'aromatique par un radical $\cdot\text{OH}$. Cependant, les différences sensibles dans la distribution d'isomère avec le système de FENTON ou le système modifié de NOFRE et CIER (70) nous obligent à rejeter une telle supposition.

La présence d'oxygène moléculaire et de l'acide ascorbique, analogue structural des triamino 2,4,5 hydroxy 6 pyrimidines (II) ou des tetrahydroptéridines (III), cofacteurs de la phénylalanine hydroxylase comme l'a démontré KAUFMAN (57), confère à ce système un caractère de modèle enzymatique.

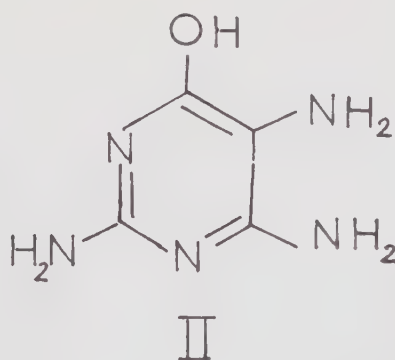
La complexité de ce système nécessite l'étude plus particulière de deux points :

- A,2 1). Réaction d'hydroxylation par activation de l'oxygène moléculaire par les métaux.
- A,2 2). Oxydation de l'acide ascorbique par l'oxygène moléculaire et rôle catalytique des métaux.

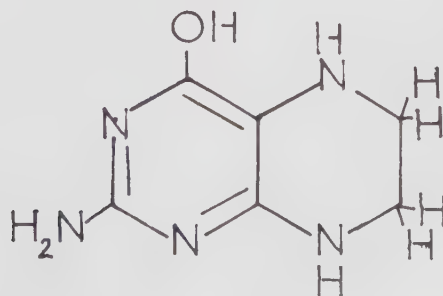
Nous avons soumis nos substrats aux systèmes d'UDENFRIEND avec ou sans acide ascorbique et examiné les rendements et distributions des produits phénoliques obtenus.



I



II

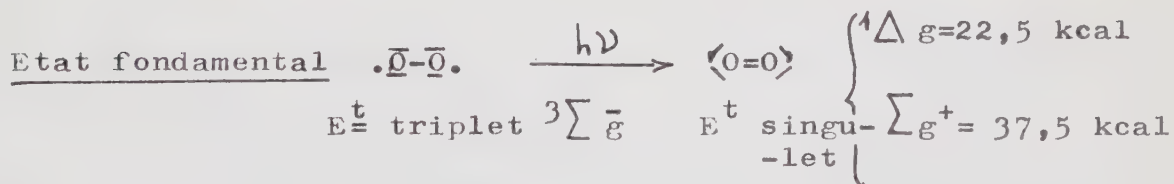


III

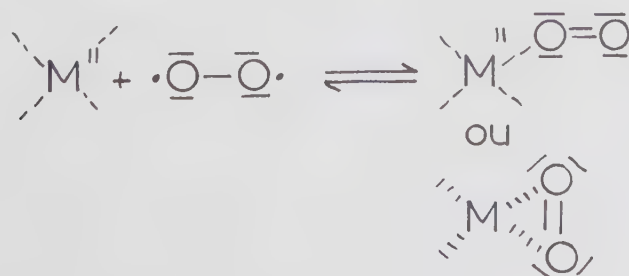
A,2 I). Réaction d'hydroxylation par l'oxygène moléculaire
activé par les métaux.

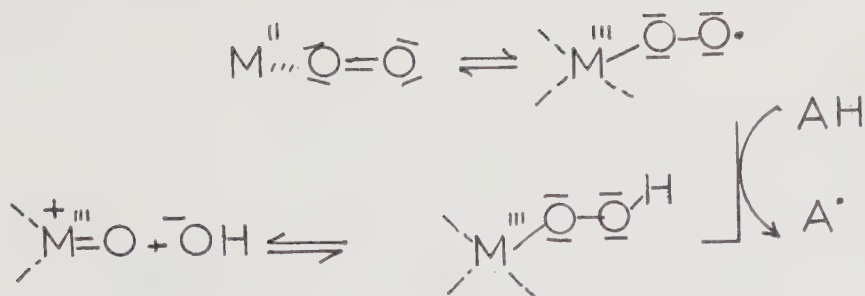
La présence de l'acide ascorbique ou de tout autre enediol n'est pas nécessaire pour l'hydroxylation par l'oxygène moléculaire. C'est ce qu'ont montré NOFRE et Coll (70). Cette réaction se produit non seulement avec les ions ferreux mais aussi avec Ti^{III} , Cu^I , Sn^{II} , (87) (9) (94) en présence d'oxygène moléculaire. La difficulté principale consiste à déterminer dans tous ces cas l'entité hydroxylante.

L'oxygène moléculaire qui, dans l'état fondamental, est sous la forme du triplet ($^3\Sigma^-_g$) intervient dans les oxydations photosensibilisées sous les formes singulets $^1\Sigma_g^+$ et $^1\Delta_g$ (2) (3).



Parallèlement, l'oxydation par l'oxygène moléculaire catalysé par des métaux de transition fait intervenir un complexe métal-oxygène qui, par un transfert à un électron, peut évoluer de la façon suivante :





NORMAN et LINDSAM SMITH et Coll (68) (29) ont étudié les distributions d'isomères des produits phénoliques obtenus lors de l'oxydation du toluène, de l'anisole, du nitrobenzène et du fluorobenzène par les systèmes $\text{Fe}^{++} \text{ (EDTA)}-\text{O}_2$, Ti^{+++} , O_2 , Cu^+ , O_2 ; Sn^{++} , O_2 .

Les premiers points à souligner sont :

- La distribution varie avec la concentration initiale de métal.
- La proportion de dérivé meta croît avec la concentration de métal, de façon générale.
- La proportion de para diminue pour des concentrations croissantes de métal.

En dépit des suppositions de NOFRE et Coll (70) d'une part, et STAUDINGER d'autre part, il est peu vraisemblable que l'hydroxylation des composés aromatiques par le système ion-métallique-oxygène fasse intervenir simplement hydroxyles ou perhydroxyles (absence de dimères impossibilité d'hydroxyler des composés aromatiques sur $\cdot\text{OOH}$ (87).)

Les extrapolations des pourcentages de distribution à con-

-centration nulle en ion métallique (Cf Tableau VI) met en évidence la présence de métal dans l'entité hydroxylante.

Distribution des isomères extrapolés à concentration nulle d'ion métallique.

	<u>methoxyphénols.</u>			<u>Cresols.</u>			<u>fluorophénols.</u>			<u>nitrophénol</u>		
	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>
<u>Métal</u> Fe^{2+} (EDTA)	56	8	36	38	24	38	2	45	53	4	36	60
Ti^{3+}	54	0	46	61	16	23	2	33	65			
Cu^{+}	75	8	17	22	29	49	30	68	2			
Sn^{2+}	53	20	27	46	38	16						

La nécessité de l'EDTA qui abaisse le potentiel d'oxydoréduction du couple Fe^{2+}/Fe^{3+} met en évidence l'importance des valeurs des potentiels redox dans ces hydroxylations.

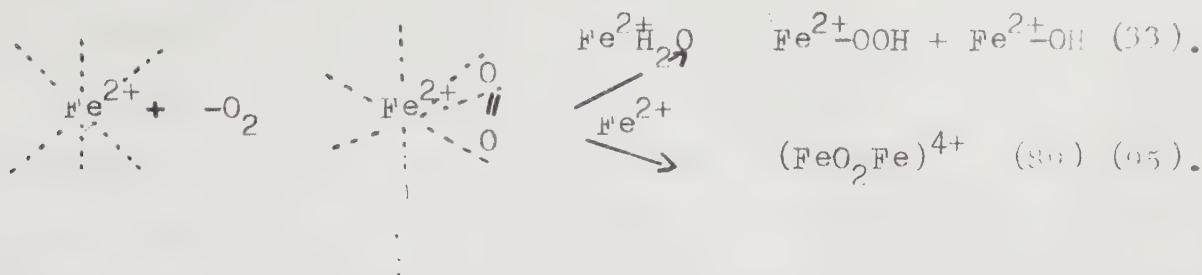
$$E^{\circ}(Fe^{2+}/Fe^{3+}) = -0,77 \quad (98)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} E^{\circ}(Fe^{2+}(EDTA)/Fe^{3+}(EDTA)) = -0,12 \text{ pH}(7) \quad (98) \text{ E} \\ E^{\circ}(Cu^{+}/Cu^{2+}) = -0,15 \quad (61) \\ E^{\circ}(Ti^{3+}/Ti^{4+}) = -0,15 \quad (61) \\ E^{\circ}(Sn^{2+}/Sn^{4+}) = -0,15 \quad (61) \end{array} \right.$$

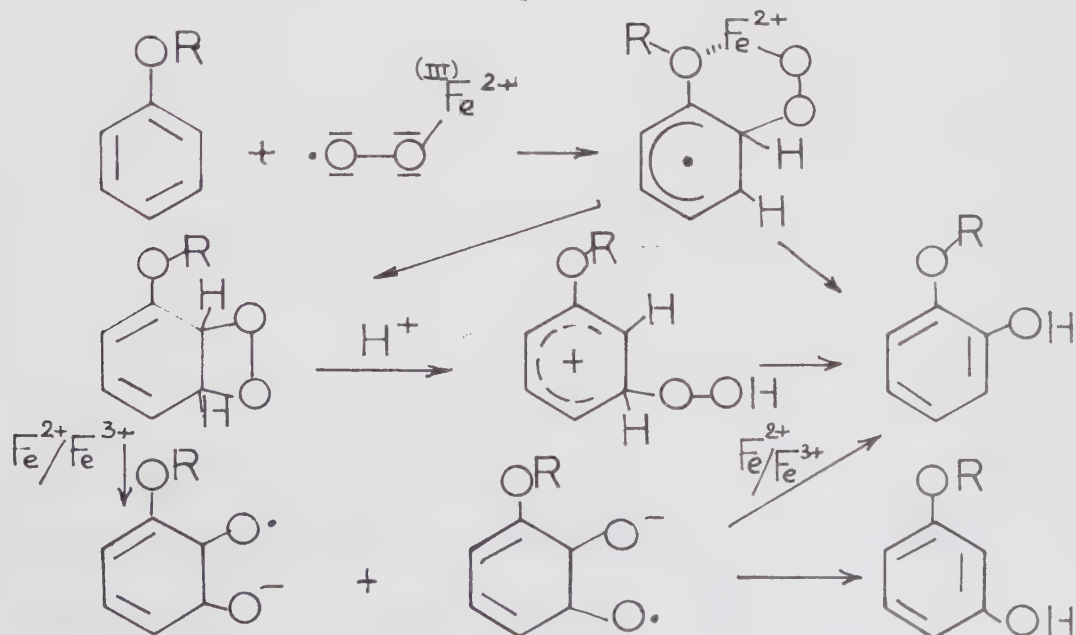
$$E^{\circ}(HOO^{\bullet}/O_2) = 0,1-0,55 \quad (61) \quad (89)$$

De plus l'autoxydation des ions ferreux fait appel à un

complexe fer-oxygène qui évolue de diverses façons :



La vitesse d'autoxydation des ions ferreux ou cuivreux dépend des milieux; elle est du premier ou du second ordre en concentration de l'ion métallique (19) (33) (44) (69). Il semble que l'hydroxylation fasse intervenir une des espèces suivantes FeO_2^{2+} , $(\text{FeOOH})^{2+}$, $(\text{FeO}_2\text{Fe})^{4+}$ et qu'en faible concentration d'ion métallique, l'entité hydroxylante soit FeO_2^{2+} . Un tel complexe est classique parmi les transporteurs d'oxygène biologiques (99) (42) ou synthétiques (74) (93)(100), et peut s'additionner au noyau aromatique puis se décomposer en phénol ou se transformer en peroxydes cycliques.



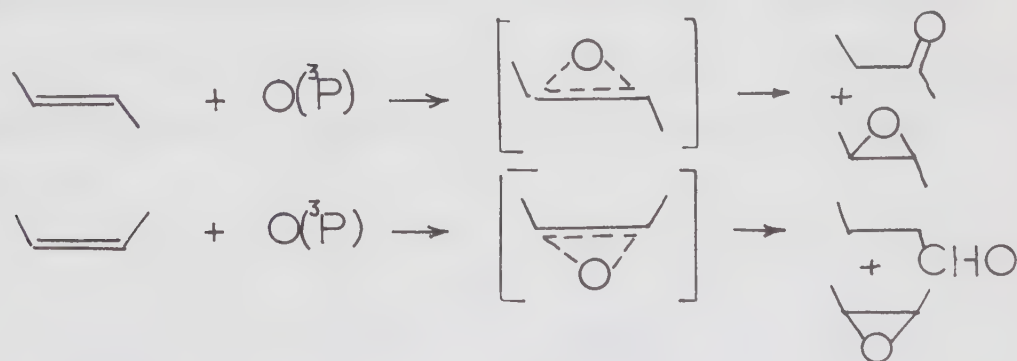
A plus haute concentration d'ion métallique, la sélectivité

moins grande du réactif a suggéré l'intervention d'une espèce " oxénoïde " susceptible de transférer directement un atome d'oxygène au substrat aromatique (40). Cet oxygène atomique peut exister sous forme singulet ou triplet.

Les études de DEWAR et COLL (24) d'une part, et les mesures de R.P.E. effectuées par WASSERMAN et MURRAY (96) lors de la photolyse du benzène diazooxyde 1,4 d'autre part, font apparaître un état triplet.

On peut alors rapprocher l'oxydation des composés aromatiques par l'oxygène moléculaire activé par les ions métalliques de l'oxydation de ces composés par l'oxygène atomique.

SCHEER et KLEIN ont rapporté les réactions de l'oxygène atomique $O(^3P)$ dans son état triplet avec les oléfines (43), (88) (58)

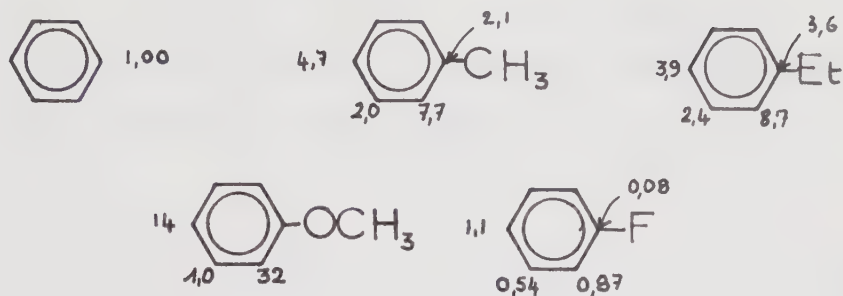


C'est CVETANOVIC (20) (13) qui a, le premier, étudié la décomposition photosensibilisée de N_2O sur le benzène et le toluène.



Le benzène avec l'oxygène atomique donne du phénol tandis que le toluène s'oxyde en crésol (O : m : p : 75 : 5 : 20)

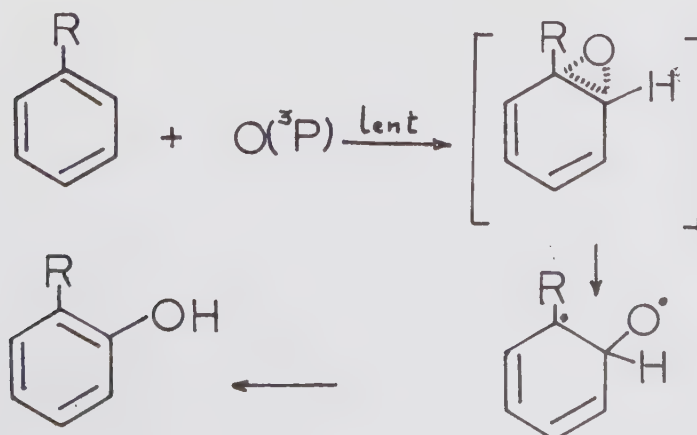
GROVENSTEIN et MOSHER (34) ont démontré le caractère électrophile de l'atome d'oxygène $O(^3P)$ en calculant les facteurs de réactivité partielle pour la formation de phénol à 30° pour divers substrats.



$$\rho = -1,15 \quad (\text{Substitution électrophile avec des réactifs polaires : } -12,1 < \rho < -2,4)$$

comparativement à l'attaque par les radicaux phényles (45), les positions ortho sont plus réactives que les para. Le faible effet isotopique ($k_H/k_D = 1,14 \pm 0,04$) laisse

apparaître que la coupure de la liaison C-H n'intervient guère dans l'étape déterminante de la vitesse de réaction. Le mécanisme serait comparable à celui proposé pour les oléfines.



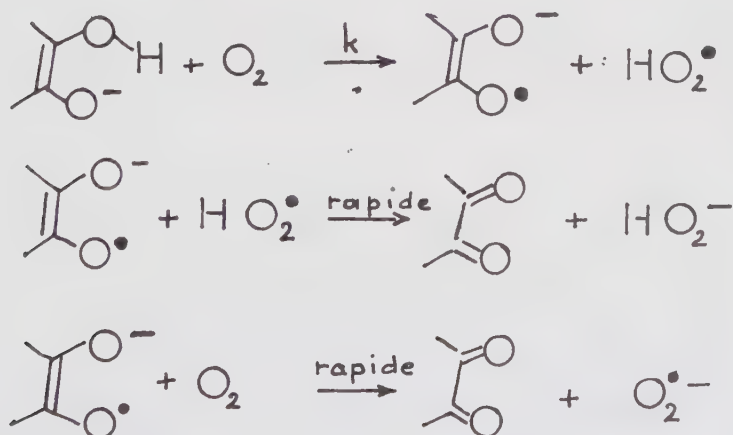
Effectuées dans des conditions peu comparables, ces réactions ne peuvent être directement reliées à l'oxydation par le système métal-oxygène.

Par contre, leur similitude avec la photolyse des N-oxydes (transfert d'oxygène, formation d'oxyde d'arène, migration intramoléculaire d'hydrogène) est évidente.

A,2 2). Système d'UDENFRIEND (Oxygène moléculaire activé
par les métaux en présence d'acide ascorbique).

L'addition d'acide ascorbique au système hydroxylant, oxygène activé par les métaux, augmente considérablement le pouvoir oxydant des réactifs et le rendement en phénols.

BRESLOW (14) avait supposé la réduction d'oxygène en H_2O_2 et la formation d'acide déhydroascorbique.

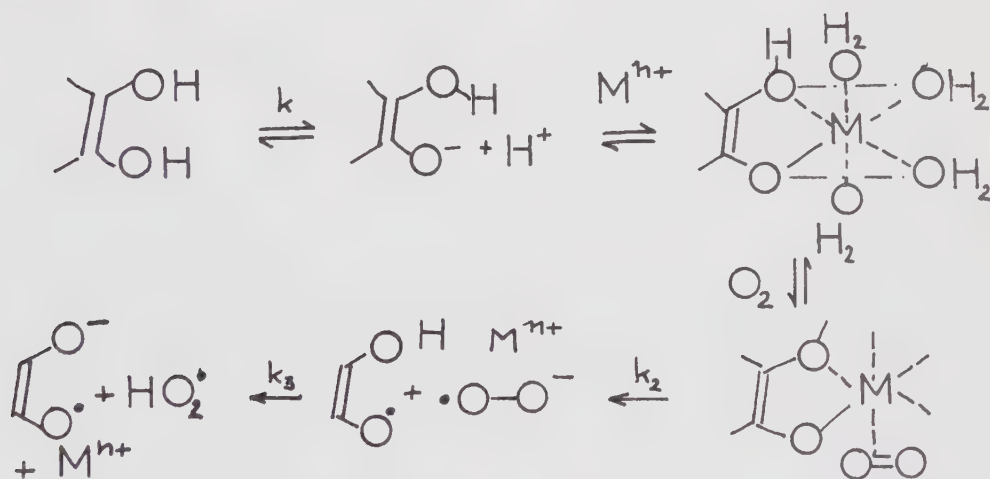


Mais de nombreux arguments font rejeter un tel mécanisme (HAMILTON) et principalement la différence des produits des réactions de FENTON et d'UDENFRIEND vis

à vis des aromatiques ou des aliphatiques. Une autre possibilité était la régénération de Fe^{II} par l'acide ascorbique (BRESLOW) mais, là encore, l'impossibilité d'identifier les distributions du réactif d'UDENFRIEND à celles des systèmes précédents fait rejeter une telle hypothèse. (La distribution des produits phénoliques en fonction de la concentration en acide ascorbique est variable et se stabilise pour :

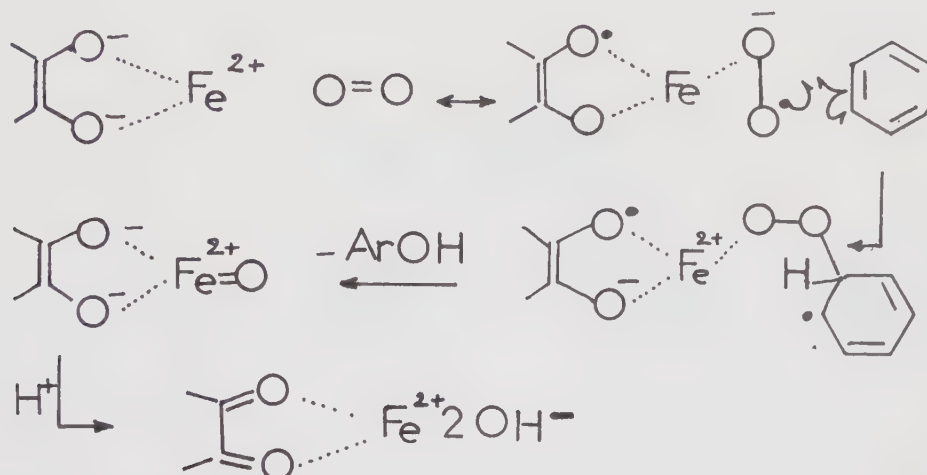
$$[\text{ac. ascorbique}]_0 = 6 [\text{Fe}^{\text{II}}]_0 \quad (53).$$

Il faut rappeler l'action catalytique de Fe^{III} ou de Cu^{II} dans l'oxydation de l'acide ascorbique en radical semiquinone.

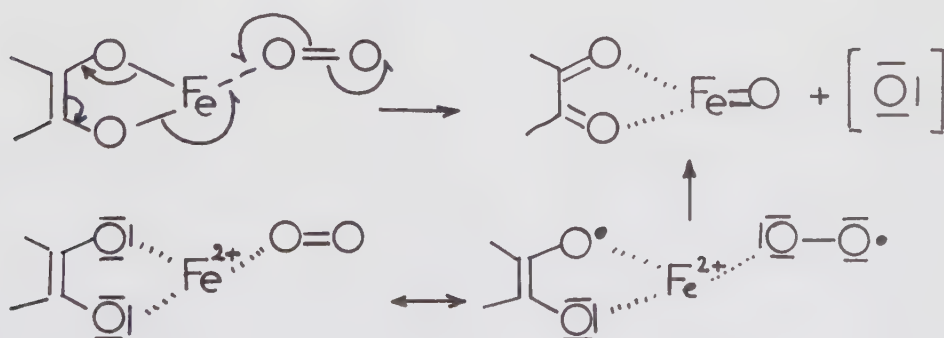


Un électron est transféré d'une orbitale 2p de l'oxygène à une orbitale non liante t_{2g} ou antiliante $2e$ du métal. Suit alors le transfert d'un électron à une orbitale π_y 2p antiliante de la molécule d'oxygène.

Il semble que l'entité hydroxylante soit dans ce cas le complexe ascorbate-oxygène- Fe^{II} , l'EDTA abaissant le potentiel d'oxydoréduction du métal (le système acide ascorbique $\text{Fe}^{\text{III}} \text{O}_2$ est inefficace (53)).



Le mécanisme proposé par HAMILTON (38) fait intervenir un complexe énédiol- Fe^{II} -oxygène qui, en présence du substrat, réagirait par transfert direct d'oxygène atomique.



L'analogie avec les réactions des carbènes sur le cyclohexène cyclohexène ou l'anisole est évidente.

" Oxydation du cyclohexane et du cyclohexène. ".

Oxyde de
cyclo-
-hexène.

Produits à partir
du cyclohexane.

$\frac{R}{dt}$
cyclo-
-hexanol.
(mg.)

$\frac{R}{dt}$
cyclo-
-hexanone.
(mg.)

$\frac{R}{dt}$
à partir
du cyclo-
-hexène.
(mg)

Conditions.

1 Réaction d'UDENFRIEND, 1,1
mole d'acide ascorbique,
0,04 mole de Fe^{++} .

2,1

0,7

1 à 2

2 Id. Mais avec 50 g de
catalane.

2,4

0,5

1 à 2

3 Id. Mais sans O_2

< 0,1

< 0,1

< 0,1

4 Id.(3). Plus 1,0 mole de
 H_2O_2

< 0,1

< 0,1

< 0,1

5 Réaction de FENTON, 1,0 mo-
-le de H_2O_2 , 1,0 mole de $Fe^{++} \cong 2$

$\cong 2$
plus autres
produits.

2 à 3
plus autres
produits.

La répartition des méthoxyphénols (o:m:p = 43:18:39)
mérite d'être rapprochée de celle des méthylanisoles obtenus
par réaction d'un carbène avec l'anisole (o:m:p = 34:35:31).

Dans chaque cas, la très forte proportion d'isomère
méta est à souligner (64).

B, 1). HYDROXYLATION COMPAREE DE L'ANISOLE ET DU METHOXY-I-PHENOXY-2-ETHANE I PAR L'EAU OXYGENEE EN PRESENCE DE QUANTITE CATALYTIQUE D'ION FERRIQUE ET DE CATECHOL.

Dans le cadre des études d'hydroxylation à partir de l'eau oxygénée, nous avons essayé la méthode d'HAMILTON (38) sur l'anisole et I. Les meilleurs rendements (50%) calculés par rapport à l'eau oxygénée mise en oeuvre sont obtenus à pH 4,0. (A pH plus élevé, (7,5-8,0), les taux de transformation sont trop faibles pour mettre en évidence un effet de chaîne lors de l'oxydation de 2). Les résultats obtenus avec l'anisole et I sont absolument comparables :

Anisole : O : m : p = 65 : 3 : 32

I : O : m : p = 60 : 5 : 35

Et, par rapport au groupement -O-Me, la chaîne -O-CH₂-CH₂-O-Me semble plutôt se manifester par un effet de gêne stérique que par un effet directeur.

B,2,I). INFLUENCE DE LA CHAÎNE LATÉRALE LORS DE L'HYDROXYLATION DE I ET 2 PAR L'OXYGÈNE MOLÉCULAIRE ACTIVE PAR LES MÉTAUX.

La réaction d'UDENFRIEND sans acide ascorbique présente le grand avantage de mettre le substrat en présence uniquement du métal et de l'oxygène moléculaire. Et c'est dans ces conditions expérimentales que l'on pouvait espérer, malgré l'incertitude qui demeure quant à

la nature de l'entité hydroxylante, mettre en évidence le rôle directeur de la chaîne en relation avec ses possibilités chélatantes. Nous avons limité notre étude aux hydroxylations des substrats à chaîne fixe 1 et 2 car les temps de réaction sont de 20 à 30 minutes en général et ils excluent les substrats à chaîne détachable qui s'hydrolyseraient en cours d'oxydation.

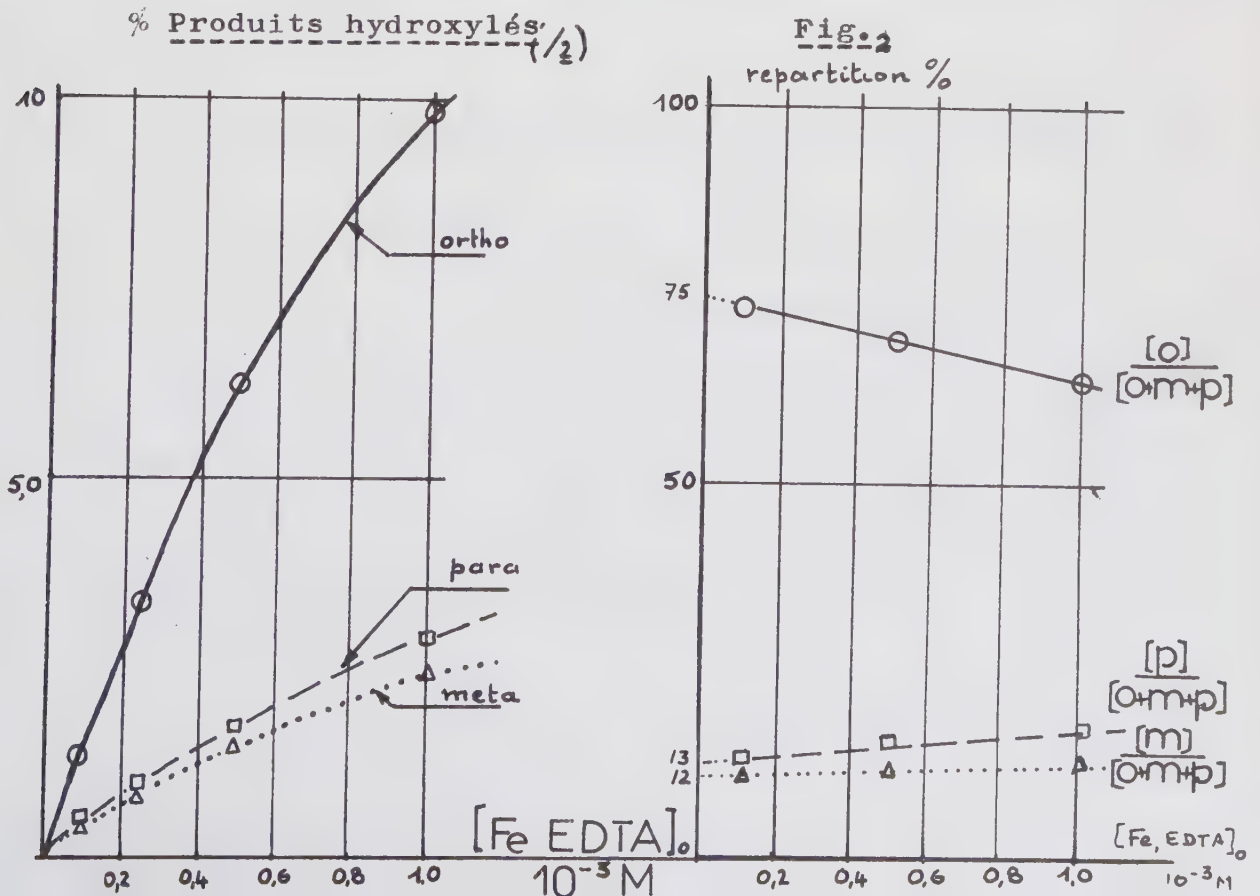
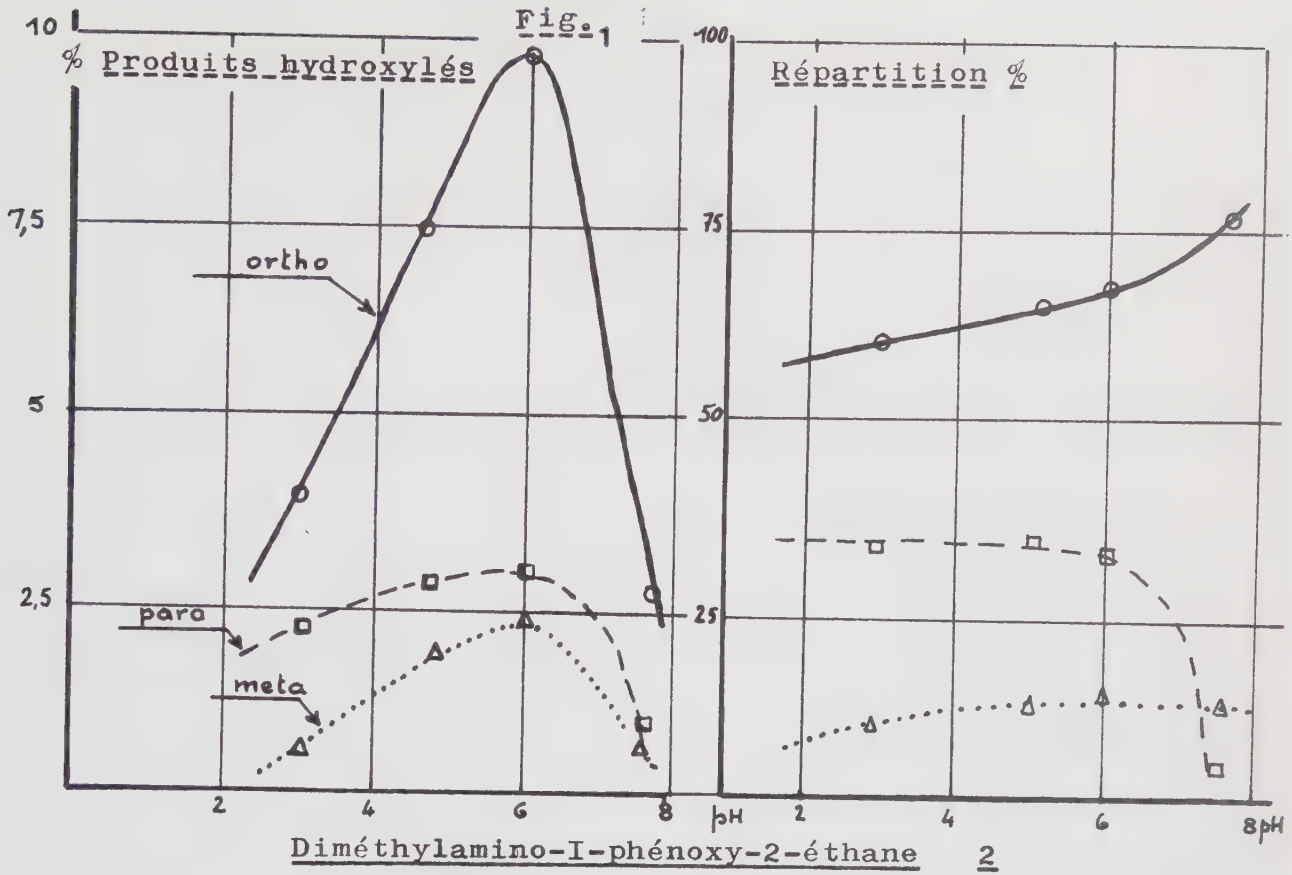
Les résultats de NORMAN, LINDSAY SMITH et Coll qui ont mis en évidence les variations de distribution suivant la nature des ions métalliques et leur concentration, nous ont conduit à appliquer respectivement les systèmes $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-EDTA-O}_2$ - Cu^{I} , O_2 et $\text{Ti}^{\text{III}}\text{O}_2$ à nos composés aromatiques, et à étudier dans certains cas l'influence du pH et de la concentration en ion métallique ou en substrat.

a). Influence du pH.

Pour l'hydroxylation de l'anisole et du méthoxy-1-phénoxy-2-éthane 1, les variations de pH qui modifient les rendements, n'entraînent que des variations peu significatives des répartitions d'isomères.

Il n'en est pas de même avec 2 pour lequel une augmentation de pH s'accompagne, comme lors de la réaction de FENTON, d'un accroissement de la proportion ortho, quelle que soit la nature du métal (Cf.Fig.I).

Oxygène activé par Fe^{II} , EDTA

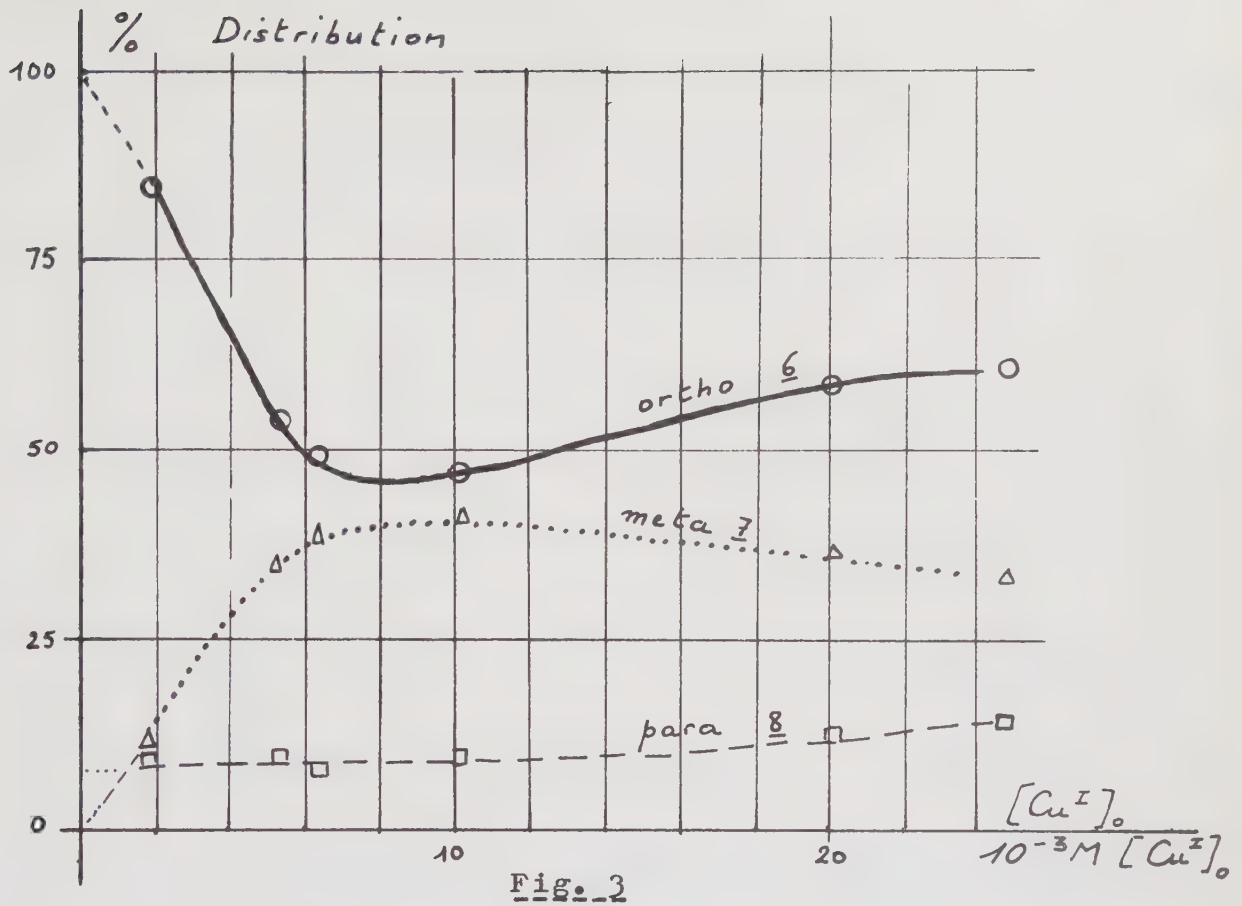


<u>Fe^{II}-EDTA-O₂</u>	<u>Anisole.</u>	<u>I</u>	<u>2</u>
	<u>O</u> : <u>m</u> : <u>p</u>	<u>O</u> : <u>m</u> : <u>p</u>	<u>O</u> : <u>m</u> : <u>p</u>
pH 4,0	6I : 22 : I6	75 : 6 : I9	60 : 8 : 32
pH 7,5- 8,0	- - -	- - -	77: II : I2
Cu ^I -O ₂			
pH 6,5	50 : 25 : 25	72 : 20 : 8	49 : 35: I6
pH 8,0	- - -	- - -	70 : 25: 5

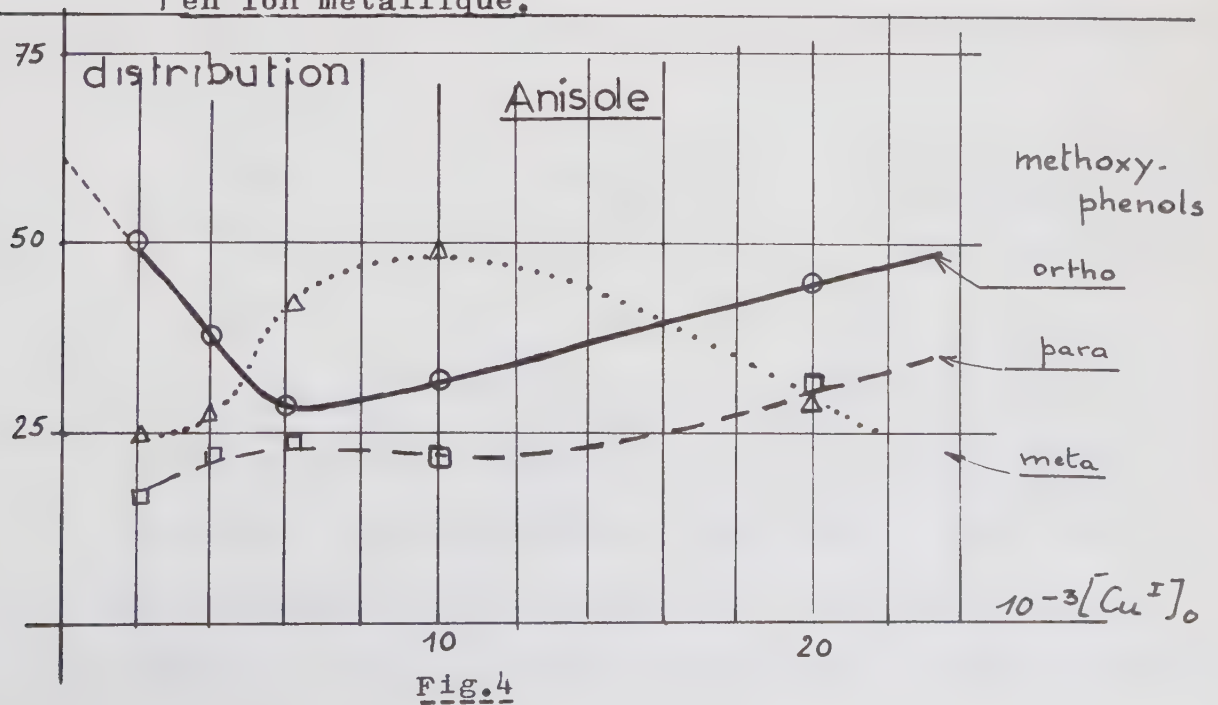
Il faut noter l'importance de la protonation de la chaîne de 2 et la proximité des répartitions obtenues à partir de I et 2 lorsque le doublet de l'azote est libre (pH 8,0). De même, les proportions d'ortho-méthoxyphénol et de 6 sont très comparables lorsque 2 est protoné.

b). Influence de la concentration en ion métallique et substrat.

Les extrapolations des pourcentages de distribution à concentration nulle lors de l'hydroxylation de l'anisole démontrent la présence du métal dans l'entité hydroxylante (Cf.Fig.3); Ces méthodes ont été utilisées pour 2 à pH 7,0 avec $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{EDTA})$ et Cu^{I} (Cf.Fig.2 et Fig.4).



Diméthylamino-I-phénoxy-2-éthane 2 : Variation des distributions en fonction de la concentration en ion métallique.



	<u>O</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	<u>O</u>	<u>m</u>	<u>p</u>
	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>méthoxyphénol</u>		
$O_2-Fe^{II}(EDTA)$ pH 7,0	75 : 10 : 15			-		
O_2-Cu^I pH 7,0	0 > 90%			60 : 25 : 15		

Dans le cas du diméthylamino-I-phénoxy-2-éthane 2, une augmentation de la concentration en substrat à pH 7,5 n'accroît pas de façon significative la proportion d'ortho

$[2] = 10^{-2}M$	O : m : p	=	77 : 10 : 12
$[2] = 3 \cdot 10^{-2}M$	O : m : p	=	80 : 10 : 10

c). Influence du métal et de l'oxydation secondaire des produits phénoliques.

La présence d'une chaîne présentant le groupement -O-Me ou -N(Me)₂ libre se traduit par une distribution plus riche en ortho,

<u>Ti-O₂</u> pH2	<u>Anisole</u> 10 ⁻² M	<u>méthoxy-I-phénoxy</u> <u>-2-éthane</u> 10 ⁻² M
	<u>O</u> : <u>m</u> : <u>p</u>	<u>O</u> : <u>m</u> : <u>p</u>
Ti = 10 ⁻² M	51 : 36 : 13	81 : 4 : 15

Nous avons cherché à déterminer le rôle éventuel d'une oxydation secondaire des produits phénoliques obtenus et soumis les 3 méthoxyphénols simultanément d'une part, et les 3 phénols dérivés de 2 d'autre part au réactif $Fe^{II}(EDTA)-O_2$ à pH 7,0. Dans les deux cas, la vitesse de dis-

-partition est identique pour les 3 isomères. Les isomères 6, 7 et 8 présentent la même réactivité vis à vis de l'entité hydroxylante.

HYDROXYLATION DU DIMETHYLAMINO-1-PHENOXY-2-ETHANE 2 PAR LE REACTIF D'UDENFRIEND.

En présence d'acide ascorbique, la chaîne de 1 et 2 a une influence sur la répartition et l'accroissement d'ortho,

	<u>Anisole.</u>			<u>I</u>		
(Fe.EDTA) $10^{-2}M$	<u>O</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	<u>O</u>	<u>m</u>	<u>p</u>
pH 6,5						
Ac.Ascorbique: $6.10^{-2}M$	46	: 22	: 32	68	: 17	: 15

Mais les variations de concentration en ion métallique ne se traduisent plus de la même façon. Ainsi avec le substrat 2, une augmentation de $(Fe^{II}, EDTA)$ entraîne, outre la diminution de rendement, une augmentation des proportions d'ortho, phénomène inverse de celui observé en l'absence d'acide ascorbique (Cf. Fig.5 et Fig.6).

(2) = $10^{-2}M$	O_2 débit $300\text{ cm}^3/\text{mn}$	$(H_2A) = 6.10^{-2}M$				
$Fe^{II}, EDTA, .10^{-2}M$	0,1	<u>O</u>	<u>m</u>	<u>p</u>	38	: 32 : 30
"	0,5	'	'	'	52	: 24 : 24
"	1,0	'	'	'	60	: 25 : 15

La répartition devient effectivement indépendante de (H_2A) pour $(H_2A)_0 = 6 (Fe)_0$ (Cf. Fig.7).

REACTION D'UDENFRIEND

% Produits hydroxylés

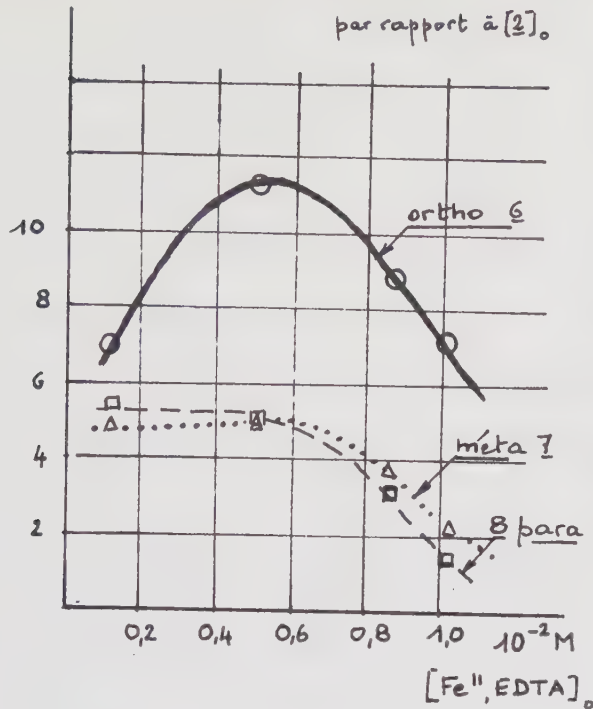


Fig.5

% Répartition

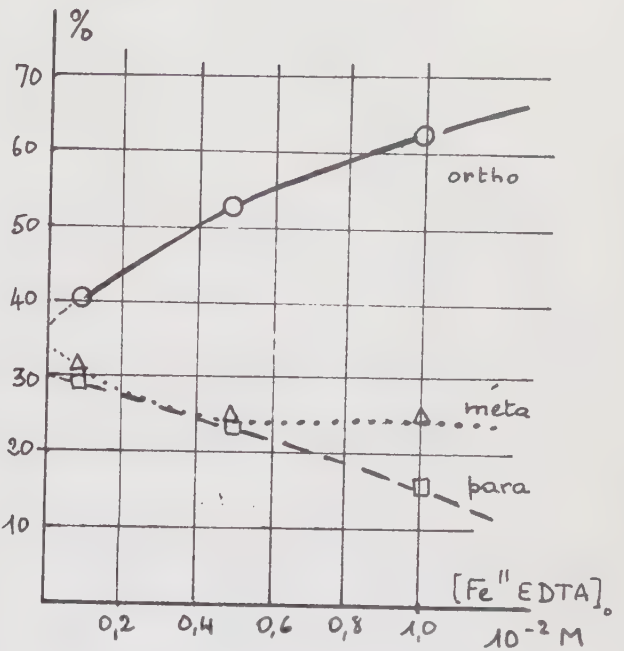
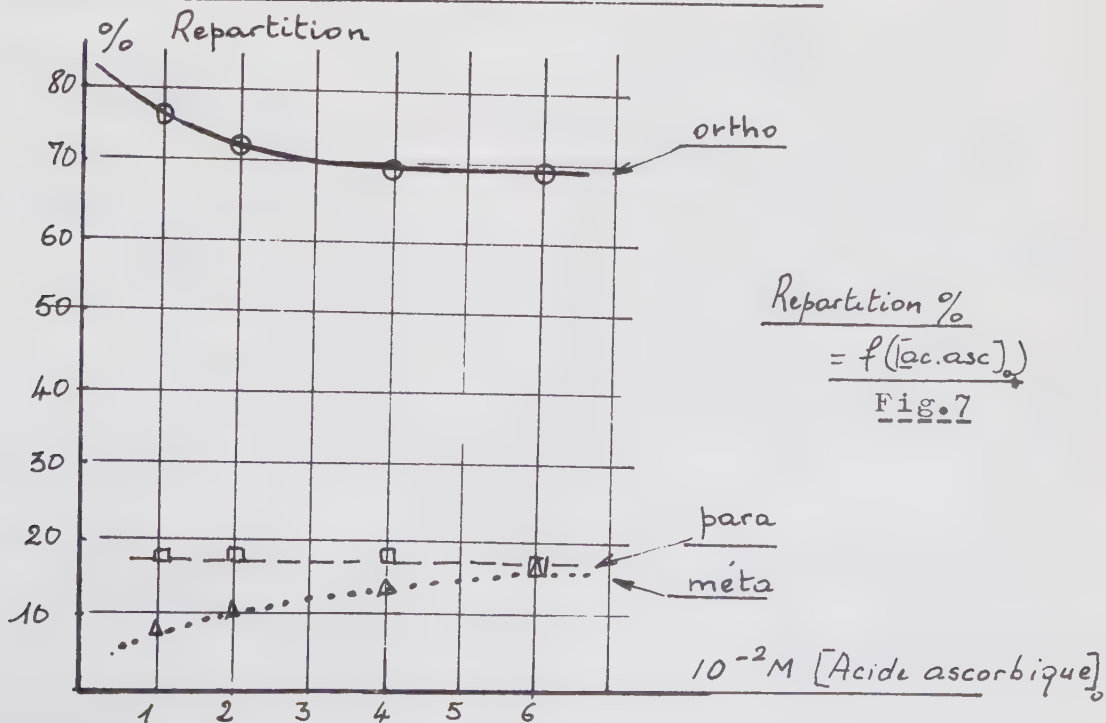


Fig.6

Diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane 2

Influence de la concentration (Fe^{II} , EDTA)



La forte chélation du fer, par l'EDTA d'une part et l'acide ascorbique d'autre part, rend peu probable un effet directeur de la chaîne par complexation de Fe^{II} ou Fe^{III} . Il n'en demeure pas moins que les améliorations de la proportion d'isomère ortho peuvent provenir d'un effet de stabilisation par la chaîne.

Nous avons étudié comparativement les réactions d'oxydation des méthoxyphénols et des phénols dérivés de 2, (Cf Fig 8 et Fig 9.)

Les vitesses de disparition des trois isomères sont suffisamment proches pour n'intervenir que de façon négligeable dans les distributions. Mais une réactivité légèrement plus faible de l'isomère ortho vis à vis d'une oxydation secondaire est à remarquer.

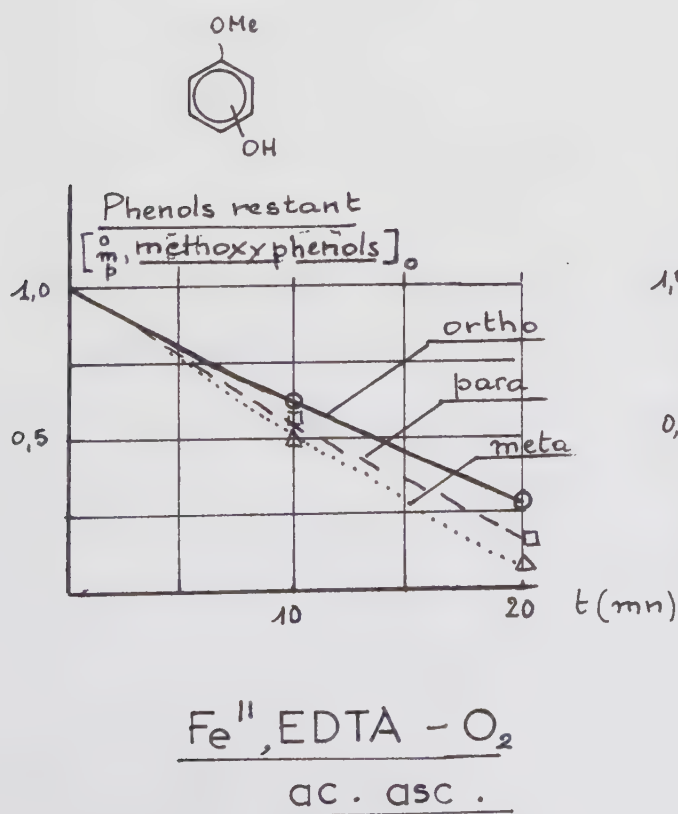


Fig 8

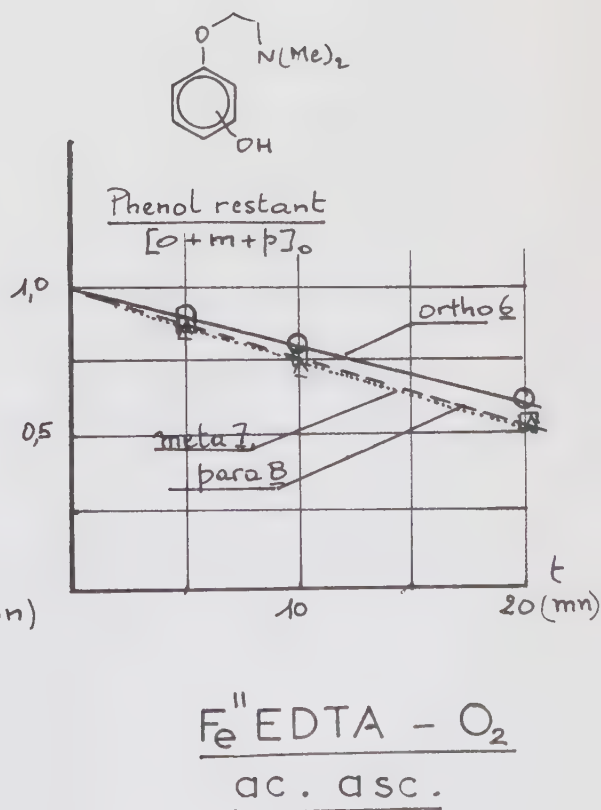


Fig 9

CONCLUSION

Il a été clairement établi qu'une chaîne $O-(CH_2)_2X$ ou $OCO-CH_2Y$ ($X, Y = OMe, N(Me)_2, NH_2$) a un effet directeur en ortho lors de l'hydroxylation des substrats qui supportent cette chaîne.

Cependant, au vu des constantes de complexe substrat-métal, une chélation de l'ion métallique par l'aromatique ne suffit pas à expliquer entièrement le phénomène.

Dans les réactions d'UDENFRIEND comme celles de FENTON, la stabilisation du dérivé phénolique ortho ou d'un intermédiaire réactionnel par une liaison hydrogène joue vraisemblablement un grand rôle. Il faut y ajouter dans le cas des réactions de FENTON le rôle protecteur très net que joue la chaîne vis à vis des oxydations secondaires.

Enfin un complexe intermédiaire ortho-métal plus fort que le complexe substrat-métal est susceptible d'augmenter la vitesse d'oxydation ultérieure et la proportion de l'isomère ortho.

PARTIE EXPERIMENTALE

Bromo I Phénoxy 2 éthane (IX) .

D'après WOHL et BERTHOLD (97), au mélange de 34g de phénate de sodium (0,36 mole) et de 95g de dibromo-I-2-éthane (0,50 mole), à ébullition, sont ajoutés 48 cm³ de soude concentrée 33% en 1 heure et quart . On chauffe à ébullition pendant 12 heures, avec agitation du mélange . Après refroidissement, la couche inférieure est séparée et la phase aqueuse extraite par 200 cm³ d'éther tandis que la couche inférieure est dissoute dans 200 cm³ d'éther. Les phases éthérées sont rassemblées, lavées par 3 fois 100 cm³ de soude 15% puis évaporées. Après distillation, on obtient :

58,8g de cristaux blancs (51%) F = 32°C E₂₈ = 134-136°C

Litt (97) (E₂₈ = 134-136°C)

Methoxy-I-Phénoxy-2-éthane (I) .

a)

On ajoute 15g de bromo-I-Phénoxy-2-éthane (0,071 mole) à la solution de 11,5g de méthylate de sodium (0,20 m) dans 150 cm³ de méthanol à ébullition ; après 50 heures d'agitation 100 cm³ d'eau sont ajoutés et le produit extrait par 300 cm³ d'éther ; séchage sur NO₂SO₄ , évaporation puis distillation. La fraction E₂₈ = 124-126°C m = 7,2g dissoute dans le benzène est purifiée par passage sur colonne de silice (140g silice : 60g celite) .

6g (56%)

$E_{16} = 108^{\circ}\text{C}$

$E_{28} = 126^{\circ}\text{C}$

Analyse $\text{C}_9 \text{H}_{12} \text{O}_2$:

Calc . % : C 71,02 H 7,95

Tr . : 71,22 7,98

IR : 2980 - 2700 cm^{-1} ; 1000 - 1350-1460 cm^{-1}

U.V. λ_{max} 270 , 277 nm

b)

On dissout 4,7g de phénol (0,05 mole) dans 100 cm³ de DMSO et l'on ajoute 1,2g d'hydruure de sodium (0,05 mole) . Après 2 heures d'agitation à température ordinaire, 7g de bromo-1-méthoxy-2-éthane (0,05 mole) sont additionnés sous azote . La réaction est agitée 12 heures à T ordinaire puis 5 heures à 60°C ; 500 cm³ d'eau ajoutés, on extrait par l'éther qui est lavé par 200 cm³ d'eau et séché sur NO_2SO_4 ; Distillation et purification par passage sur une colonne de silice : célite (100g) .

3,5g (46,5%)

$E_{16} = 108^{\circ}\text{C}$

c)

Un essai identique dans 80 cm³ de benzène a fourni

3g (40%)

$E_{16} = 108$

Les produits a) , b), et c) ont des spectres I.R. et U.V.

identiques .

Le bromo I méthoxy 2 éthane est obtenu selon PALOMA et Coll (76) par action de PBr_3 , (32,8g , 0,12 mole) sur le méthoxy -2-éthanol (22,8g , 0,3 mole) dans la pyridine :

25g (60%) (Litt 65%) E_{760} : III-III3°C

I.R. 2720 - 2980 cm^{-1} ; 1380 - 1460 cm^{-1} -

Méthoxy-I- o,hydroxyphénoxy 2 éthane (III) .

Dans une solution de 5,5g de pyrocatéchol (0,05 mole) dans 50 cm^3 de DMSO, on ajoute 1,2g de NaH (0,05 mole) dissouts dans 40 cm^3 de DMSO, à température ordinaire. Après agitation sous azote, 7g de bromo I méthoxy 2 éthane (0,05 mole) sont introduits goutte à goutte. Le mélange est agité sous N_2 pendant 15 heures à T.ambiante . 900 cm^3 d'eau sont ajoutés et environ 40 cm^3 d'HCl (IN) jusqu'à pH2 . On extrait par l'éther jusqu'à ce que les fractions étherées ne donnent plus de coloration bleue avec une solution de soude (6 fois 500 cm^3 d'éther) . L'éther est lavé par 100 cm^3 H_2O séché sur Na_2SO_4 et évaporé . Le produit est purifié par élution sur colonne de silice : celite par un mélange chloroforme-éthanol (sur plaque de silice solvant CHCl_3 ; Et OH 95:5 $R_f = 0,25$) . On obtient

un Liquide incolore 4g (47,5%)

Analyse $C_9 H_{12} O_3$:

Calc . % : C 64,27 H 7,19

Tr : 63,98 7,33

I.R.: (-OH) 3400 cm^{-1} ; (-CH₂ -) 2950 cm^{-1} ; (Ar) 1520, 1260

1230 cm^{-1}

U.V. : (Cyclohexane) λ max 275 - 280 nm

méthoxy-1- m, hydroxyphénoxy-2-éthane (IV) .

On applique au resorcinol un mode opératoire identique à (III) .

Cristaux blancs 3,2g (38%) F = 38-40°C (éther)

Analyse $C_9 H_{12} O_3$:

Calc . % : C 64,27 H 7,19

Tr : 64,03 7,22

I.R. : -OH 3350 cm^{-1} ; -CH₂- 2950 cm^{-1} ; 1270 1250 1230 cm^{-1}

U.V. : (cyclohexane) λ max 272 - 278 nm

Méthoxy-I-p hydroxyphénoxy-2-éthane (V).

Mode opératoire identique à (III) et (IV) dans le cas de l'hydroxylation.

Cristaux blancs 3,4g (40%) F= 88-90°C (éther ou CHCl_3)

Analyse $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$:

Calc % : C 64,27 H 7,19

Tr : 64,33 7,23

I.R. : -OH 3400 cm^{-1} ; - CH_2 - 2950 cm^{-1} ; 1230 cm^{-1}

U.V. : (cyclohexane) max 290 - 300 nm

Diméthylamino-I-phénoxy-2-éthane (II).

a). On chauffe pendant 15 h à 100°C en tube scellé le mélange de 20g de bromo-I-phénoxy-2-éthane (0,1 mole) avec 27g d'une solution alcoolique à 33% de diméthylamine (0,2 mole). Après refroidissement, l'alcool est évaporé, le résidu alcalinisé et extrait par l'éther.*

13,5g (82%) $E_{10} = 110^\circ\text{C}$

* Après évaporation, on distille un liquide huileux.

b). (II) peut également être obtenu par chauffage pen

- dant 10 heures de 9,4g de phénol (0,1 mole) 16g de chlorhydrate de diméthylamino-2-chloréthane (1,2 mole) dans 100 cm³ de MeOH après addition de 4,6g de sodium :

6,2g (37%) $E_{10} = 110^{\circ}\text{C}$

Spectres U.V. et I.R. a) et b) identiques .

I.R. : 2940-2780 - 1080 cm⁻¹ (-CH₂-); 1580-1600 cm⁻¹ (Ar); (-O-) 1250 cm⁻¹ .

Diméthylamino-1- o hydroxyphénoxy-2-éthane (6)

a) . Dans un tube scellé, on introduit 50 cm³ d'éthanol sec, 11g de pyrocatechol (0,1 mole) et 2,3g de sodium (0,1 mole) sous N₂ . On libère par addition d'une quantité calculée de Na (0,1 mole : 2,3g) la base du chlorhydrate de diméthylamino-1-chloro-2-éthane . Le tube est chauffé pendant 19 heures à 100°C . La solution alcoolique est évaporée et on traite le résidu de la façon suivante :

I). Par une solution de 200 cm³ d'HCl (2 N) pour éliminer le diphénol non consommé (5g) par extraction à l'éther .

II) . Par une solution de soude 1N pour séparer par extraction les diéthers formés .

III) . On extrait alors la solution entre pH₆ et pH₁₀ et l'on évapore l'extrait étheré . L'huile jaune obtenue

, 4,4g , est additionnée d'éther chloridrique; la poudre blanche obtenue est recristallisée dans l'éthanol absolu.

$m = 5,2g$ (24%) $F = 225^{\circ}C$ (EtOH)

Analyse $C_{10}H_{16}O_2$ N Cl

Calc. % : C 55,30 H 7,35 N 6,45

Tr : 55,27 7,35 6,24

I.R. : $-CH_2-$ 2960 - 2900 cm^{-1} Ar : 1605 cm^{-1}

1220, 1270 cm^{-1} ; 750 cm^{-1}

b). Cette réaction effectuée à température ordinaire dans le DMSO sous azote pendant 48 heures a donné des rendements inférieurs

$m = 2,0g$ (11%)

F (chlorydrate) = $225^{\circ}C$ (EtOH)

Diméthylamino-I- m hydroxyphénoxy-2-éthane (7)

Les modes opératoires a) et b) de 6 ont été utilisés également avec le résorcinol IIg (0,1 mole) .

a). On récupère 4,5g de résorcinol lors de l'extraction en milieu acide. 4,6g d'une huile jaune sont obtenus après évaporation des extraits étherés et il recristallise 5,5g (25,5%) $F = 174^{\circ}C$ (EtOH) du chlorydrate de 7 .

Analyse $C_{10}H_{16}O_2$ N Cl :

Calc . % : C 55,30 H 7,35 N 6,45

Tr : 55,00 7,47 6,32

I.R. : $-\text{CH}_2-$ 2980 cm^{-1} Ar : 1600 cm^{-1} 1180 cm^{-1}
850 , 780 cm^{-1}

b). L'analyse et les spectres I.R. sont comparables à
a) mais l'on n'obtient que 1,8g de 7 10%

Diméthylamino I p-hydroxyphénoxy-2-éthane (8)

Avec IIg (0,1 mole) d'hydroquinone, on récupère :

a). 4g d'hydroquinone après traitement I)

(8) m = 6,2g F = 105°C (Et₂O)

Chlorhydrate : m = 7,4g (34%) F = 175°C (EtOH)

Analyse : C₁₀H₁₆O₂ N Cl

Calc.% : C 55,30 H 7,35 N 6,45

Tr : 55,52 7,30 6,28

I.R. : 2980 cm^{-1} (Ar) : 1600 cm^{-1} (C-O) 1240 cm^{-1}

b). m = 2,0g (11%) F = 175°C

Acétate de phényle (10)

On mélange 31,6g de pyridine sèche (0,4 moles)
37,6g de phénol (0,4 moles), 200 cm³ d'éther et 61g de
chlorure de chloracétyle (0,5 moles). Et on agite ce mé-
-lange pendant 24 heures . Le résidu obtenu après évaporation
est lavé par NaOH dilué, séché et distillé

E_{I4} = 88-91 m = 40,1g (75%) n_D²⁸ = 1,4990

(Litt. n_D^{20} 1,508).

Deuxième distillation : $E_{2I} = 94-96^\circ\text{C}$ $m = 34\text{g}$ (62%)

$n_D^{25} = 1,501$ (produit pur par chromatoplaque).

Chloracétate de phényle (19)

D'après MANNICH et DRAUZBOURG (65), on ajoute dans une solution de 94g de phénol (1 mole), dans 1000 cm³ d'éther anhydre et 60 cm³ de pyridine sèche, 113g de chlorure de chloracétyle (1 mole), goutte à goutte, à température ordinaire. Le solide (chlorure de pyridinium) est filtré, la solution concentrée et le résidu jeté dans un mélange glace et eau. On filtre le précipité qui est séché sous vide.

$m = 134\text{g}$ (79%) $F = 44-45^\circ\text{C}$ (EtOH: H₂O)

(Litt. $F = 45^\circ\text{C}$) (65)

$E_{I4} = 123-126^\circ\text{C}$ (Litt. $E_{65} = 155^\circ\text{C}$ $E_{I4} = 123^\circ\text{C}$).

Iodoacétate de phényle (20)

Dans 20 cm³ d'acétone séchée sur tamis moléculaire et distillée ($E_{760} = 57^\circ\text{C}$), 0,5 moles de chloracétate de phényle (85g) sont dissoutes. On y ajoute doucement 0,6 moles de iodure de sodium dans 120 cm³ d'acétone. Après 12 heures, le solvant est évaporé et le résidu mélangé

avec une solution diluée de thiosulfate. On obtient :

m = 98g (75%) F = 73°C (Litt. 73°C)

Glycinate de phényle (II)

a). N-Carbobenzyloxyglycine (73) :

30g (0,4 mole) de glycine dans 200 cm³ de soude 2N sont agités mécaniquement. A la solution refroidie par un bain de glace, on ajoute simultanément 71,5g de chlorocarbonate de benzyle (0,4 moles) et 100 cm³ de soude 4N, en 50 minutes. L'agitation est maintenue pendant une heure. On lave alors la solution avec 100 cm³ d'éther et on l'acidifie jusqu'à pH 3 (virage du rouge congo) avec H Cl concentré. Le précipité est filtré et lavé avec un peu d'eau m = 37g
F = 119°C

m = 34g (44%) F = 120°C (CHCl₃).

b). N-Carbobenzyloxyglycinate de phényle . (55)

A 34g de N-Carbobenzyloxyglycine (0,175 moles) dans 130 cm³ de chlorure de méthylène sec et 17,3 cm³ de phénol (0,175 moles) à 20°C , on ajoute une solution de 36g de dicyclohexylcarbodiimide(DCCI) (0,175 moles) dans 100 cm³ de chlorure de méthylène (la réaction est refroidie par un bain de glace et agitée à T.ordinaire pendant une heure). On filtre la solution pour éliminer 33g de dicyclohexylurée. Le filtrat est concentrée à 30 cm³ et additionné de 500 cm³

d'ether. Un solide précipite ($m' = 18,6g$) $F = 62^{\circ}C$.
Après filtration, on recristallise dans un mélange étha-
-nol-eau 70:30

$m = 35,8g$ (75%) $F = 66-67^{\circ}C$ (EtOH : H_2O)

c) . Bromure de glycinate de phényle.

On utilise une solution d'acide bromhydrique dans l'acide
acétique, préparée par barbotage à $0^{\circ}C$ de HBr séché sur
 H_2SO_4 dans l'acide acétique. 35g de N-Carbobenzyloxygly-
-cinate de phényle (0,123 moles) sont ajoutés dans 110
 cm^3 de la solution bromhydrique qui rougit. On précipite
par addition d'éther un solide qui est filtré et séché
sous vide ($m = 18g$) . Après deux recristallisations, on
obtient :

$m = 14g$ (49%) $F = 218^{\circ}C$ dec. (EtOH)

Analyse : $C_8H_{12}O_2NBr$:

Calc . % : C 41,40 H 4,31 N 6,04

Tr. : 41,28 4,33 5,98

I.R. : -NH: 3050 2950 cm^{-1} CO(OEt) : 1770 cm^{-1}

1490 1400 cm^{-1} (C-O) : 1240 cm^{-1}

Diméthylamino acétate de phényle (12)

Dans 170 cm^3 de benzène sec, on mélange
26g d'iodoacétate de phényle (20) (0,1 mole), 10,1g de

triéthylamine (0,1 mole) et en 30 minutes, on ajoute goutte à goutte 13,6g d'une solution à 30% de diméthylamine dans le benzène. Après une heure d'agitation à température ordinaire, on filtre le précipité et la solution benzénique est partiellement évaporée et refroidie dans un bain de glace et sel. Un produit blanc précipite lors de l'adjonction d'éther chlorydrique. Après recristallisation dans l'éthanol absolu, on obtient :

m = 15,5g (71%) F = 174-175°C (EtOH)

Analyse : $C_{10}H_{14}O_2NCl$

Calc.% : C 55,70 H 6,50 N 6,50

Tr. : 55,44 6,74 6,28

I.R. : ($-CH_2-$) 2960 cm^{-1} CO(OEt) 1780 cm^{-1}

Phosphate de phényle (I7)

a). Chlorure de monophényl phosphoryle (3I).

228g de phénol (2,5 moles) et 384g d'oxychlorure de phosphore (2,5 moles) sont portés doucement à ébullition pendant 10 heures. Le mélange réactionnel est alors distillé sous pression réduite. Le chlorure de monophényl phosphoryle ($E_{26} = 132-136°C$) est redistillé.

b) Les 372g de chlorure de monophényl phosphoryle sont hydrolysés dans un litre d'eau . On obtient ainsi 260g de phosphate de phényle. F=99°C (Litt (3I) F=99,5°C).

I HYDROXYLATION PAR LE REACTIF DE FENTON.

I). Hydroxylation du méthoxy-1-phénoxy-2-éthane par le réactif de FENTON.

Mode opératoire pour une réaction-type:

1g de méthoxy-1-phénoxy-2-éthane ($0,67 \cdot 10^{-2}$ moles) est mis en suspension dans 200 cm³ d'eau distillée. La solution est désoxygénée par barbotage d'azote après addition de 170 mg de sulfate ferreux ($0,6 \cdot 10^{-3}$ moles). Le pH de la solution est ajusté par addition d'acide sulfurique 0,1M. Le mélange est agité vigoureusement en rajoutant goutte à goutte 15 cm³ d'une solution à 20% d'eau oxygénée ($0,9 \cdot 10^{-2}$ moles) en 30 minutes. La solution est extraite par 2000 cm³ d'éther qui sont évaporés.

50 μ l du résidu sont dissouts dans 300 μ l de THF et portés à ébullition, après addition de 100 μ l d'hexaméthylidisilazane (HMDS), pendant 30 minutes. Les phénols obtenus sont dosés à 165°C sur colonne QF₁ à 10%. La silylation quantitative peut être effectuée dans la pyridine 100 μ l par un mélange de 20 μ l de triméthylchlorosilane et 40 μ l d'hexaméthylidisilazane.

<u>Exp.</u>	<u>Fe SO₄</u>	<u>IO⁻³ moles</u>	<u>pH</u>	<u>Rendement%</u>	<u>Distribution</u>
1	0,6		2,4	0,77	86 : 6 : 8
2	0,6		2,9	0,81	85 : 3 : 12
3	0,6		3,1	0,91	83 : 4 : 13
4	0,6		3,5	0,91	84 : 2 : 14
5	1,0		3,0	1,20	90 : 4 : 6
6	1,0		6,0	1,60	81 : 7 : 12

L'expérience (6) est effectuée en présence d'un tampon phosphate $M/I5$.

Les mêmes conditions de réaction appliquées à l'anisole ont fourni les résultats suivants :

<u>Exp.</u>	<u>FeSO₄</u>	<u>IO⁻³</u>	<u>pH</u>	<u>R^{dt}</u>	<u>Distribution</u>
1	0,6		2,5	1%	81 : 2 : 17
2	0,6		3,5	1,2%	85 : 4 : 11

2). Etude de la réaction d'hydroxylation du diméthylamino-

I-phénoxy-2-éthane par la méthode de FENTON-CIER (70)

(101) en présence du couple $Fe^{++}(EDTA)$ =

Une réaction modèle est effectuée de la manière suivante:

Dans 50 cm³ d'eau distillée et

désoxygénée par barbotage d'azote passé préalablement sur

une solution alcaline de pyrogallol, on dissout 80 mg de

diméthylamino-I-phénoxy-2-éthane ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles), 140 mg

de sulfate ferreux ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles) et 186 mg d'éthylène-

-diamine tétracétate disodique ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles) et 0,01

mole de phosphate disodique. Le pH est ajusté sous azote par addition d'acide sulfurique 1 N ou par de la soude 1 N. On ajoute alors 1 cm³ d'eau oxygénée 1 M (10⁻³ moles) en agitant sous azote pendant 2 minutes la solution. La réaction d'oxydation est trempée par addition d'une solution 0,1 N de métabisulfite jusqu'à décoloration du milieu réactionnel. On extrait alors le mélange par 500 à 600 cm³ d'éther éthylique en faisant varier le pH de la solution de pH6 à pH10. Les solutions d'extraction sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. Le résidu est repris dans 5 cm³ de THF sec et fraîchement distillé. 300 µl de cette solution sont additionnés de 100 à 150 µl de HMDS et portés à ébullition pendant 50 minutes.

Les mélanges de phénol ou des phénols triméthylsilylés sont dosés par chromatographie en phase vapeur sur colonne de EGSSZ à 1% et DC 560 7% sur chromosorb Q à 180°C

REACTION DE FENRON-CIER (Fe^{++} EDTA)
SUR 2

N ^o Essais	Sub- strat $\times 10^2$	Fe^{++} $\times 10^2$	EDTA $\times 10^2$	H_2O_2 $\times 10^2$	pH	ac asc	o-OH %	m-OH %	p-OH %	dis- tri- bu- tion	R ^{dt} to- tal OH	Dep ^t récu- péré	% OH S con- somme
45 b	I	I	I	2	2,7	0,5	13	(I)	4	72:6 :22	18	75	72
45 c	I	I	I	2	3,5	0,5	16	(0,7)	4,7	75:3: 22	21,4	50	43
45 d	I	I	I	2	4,5 5,0	0,5	17,5	0,9	4,1	78:4: 18	22,5	50	45
45 e	I	I	I	2	6,0	0,5	10,5	0,4	4,1	81:2: 17	24	50	48
45 f	I	I	I	2	7,5	0,5	20	0,2	4,2	82:1: 17	24,4	50	48,8
45 g	I	I	I	2	8,0	0,5	17,5	0,2	3,8	81:1: 18	21,6	50	43
45 h	I	I	I	2	9,0	0,5	4,0	-	0,7	85:1: 15	4,7	70	16
45 i	I	I	I	2	7,2	0,5	7,9	0,1	1,4	83:1: 15	9,5	70	32
45 j	I	I	I	0,5	7,2	0,5	4,4	0,1	1,4	75:2: 23	5,9	85	40
45 k	I	I	2	2	7,0	0,5	18	0,5	5,5	75:2: 23	24	50	48
45 l	I	I	3	2	7,0	0,5	20	0,8	5,8	75:3: 22	26,6	60	66
45 m	I	2	I	12	7,1	0,5	15	-	3,7	80:1: 20	18,7	50	38
45 n	I	0,5	I	2	7,1	0,5	20	-	3,8	84:1: 16	23,8	70	80
45 a	10	I	I	2	8,8	0,5	6,9	0,5	2,5	70:5: 25	9,9	40	16,5

b). Etude de la réaction d'hydroxylation du diméthylamino
I phénoxy 2 éthane par la méthode FENTON-CIER en pré-
sence du couple $\text{Cu}^+ / \text{Cu}^{++}$.

Mode opératoire pour une réaction-type.

Dans 50 cm^3 d'eau distillée et
désoxygénée par barbotage d'azote, on dissout $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles
de diméthylamino-I-phénoxy-2-éthane (80 mg), $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles
de chlorure cuivreux (50 mg), 44 mg d'acide ascorbique ($0,25 \cdot 10^{-3}$ moles) et 0,01 mole de phosphate disodique. Le pH
est ajusté par addition d'acide chlorhydrique 1 N ou de soude
1N. 1 cm^3 d'eau oxygénée 1M est ajouté et le mélange réac-
tionnel est alors agité sous azote pendant 2 minutes. On
trempe la réaction par addition d'une solution de métabi-
sulfite 0,1N jusqu'à décoloration de la solution.
Celle-ci est extraite par 500 à 600 cm^3 d'éther éthylique
dans la zone de pH6 à 10. La solution éthérée est séchée
sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est repris
dans 1 à 2 cm^3 de THF dépéroxydé et distillé. Le dosage
des dérivés phénoliques est effectué directement après si-
lylation comme pour les essais précédents.

n° essai.	S IO ²	Cu ⁺ IO ²	H ₂ O ₂ IO ²	pH	ac asc	o-OH %	m-OH %	p-OH %	dis tri bu tion	Rat to- tal OH	S ré cupé- ré.	% OH	
												S consommé.	
46a	I	I	2	1,5	0,5	0,1 0,2	-	-	>92%	0,2	60		
46b	I	I	2	2,0	0,5	0,1 0,2	-	-	0:90 m:5 p:5	0,2	70		
46c	I	I	2	3,0	0,5	2,4	0,15	0,15	0:90 m: 5 p: 5	0,27	80	I3	
46d	I	I	2	4,1	0,5	3,6	0,2	0,4	0:86 m: 5 p: 9	4,2	(50)		
46e	I	I	2	4,9	0,5	6,0	0,5	1,0	0:80 m: 6 p:14	7,5	80	27,5	
46f	I	I	2	6,0	0,5	6,9	0,43	1,3	0:80 m: 5 p:15	8,6	85	57	
46g	I	I	2	7,0	0,5	5,3	0,3	1	0:82 m: 3 p:15	6,6	75	26	
46h	I	I	2	8,0	0,5	0,25	-	0,05	0:84 m: - p:16	0,3	75	I,2	
46i	I	2	2	6,7	0,5	5,0	0,3	1,7	0:72 m: 4 p:24	6,95	65	20	
46j	I	3	2	6,8	0,5	4,8	0,35	1,7	0:70 m: 5 p:25	6,85	60	I7	

REACTION DE FENTON-CIER (Cu)

SUR 2

REACTION DE FENTON-CIER (Cu)

SUR 2 (suite)

n° Essai	S IO ²	Cu ⁺ IO ²	H ₂ O ₂ IO ²	pH	ac asc	o-OH %	m-OH %	p-OH %	dis- tri- bu- tion	R _{dt} total	S récu- péré	% OH consommé.
46k	I	5	2	6,9	0,5	5,6	—	2,4	0:70 m: p:30	8,0	50	I6
46l	I	0,5	2	6,9	0,5	5,1	0,12	1,0	0:82 m: 2 p: I6	6,2	85	4I
46m	I	0,25	2	6,9	0,5	4,7	0,1	0,9	0:82 m: 2 p:I6	5,7	90	57
46n	I	I	I	6,7 6,8	0,5	4,3	—	0,75	0:85 m:— p:I5	5,05	60	I3
46o	I	I	0,5	6,8 6,9	0,5	4,5	0,1	0,5	0:80 m: 4 p:I6	3,1	70	II
46p	I	I	0,25	6,8	0,5	1,2	0,05	0,24	0:80 m: 4 p:I6	1,5	60	4
46q	I	I	5	6,9	0,5	4,5	0,05	0,8	0:84 m: I p:I5	5,3	60	I3
46r	2	I	2	7,0	0,5	5,6	0,05	0,6	0:90 m: 2 p: 9	6,25	I80	3I
46s	5	I	2	7,0	0,5	6,5	0,14	0,57	0:90 m: 2 p: 8	7,2	470	24
46t	10	I	2	6,9	0,5	I	—	—	90	I	—	<u>i</u>
46u	5	I	5	6,9	0	0,2	—	—	90	0,2	60	—

c). Etude de l'oxydation ultérieure des dérivés mono-hydroxylés du diméthylamino-I-Phénoxy-2-éthane par la réaction de FENTON-CIER.

Un mélange équimoléculaire des trois phénols (6) (7) et (8) dérivés de (2) (3 20 mg soient $3 \times 0,112 \cdot 10^{-3}$ moles) est dissout dans 50 cm³ d'eau distillée auxquels on ajoute 186 mg d'EDTA di.Na ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles), 140 mg FeSO₄ · 7H₂O ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles) et 44 mg d'acide ascorbique ($0,25 \cdot 10^{-3}$ moles) ainsi que 0,01 mole de phosphate disodique. A cette solution dans laquelle barbote de l'azote, on ajoute en agitant fortement 1 cm³ d'eau oxygénée 1M (10^{-3} moles). Au bout de 1 ou 5 minutes, on trempe la réaction par addition d'une solution de bisulfite 9IM et l'on extrait par 500 cm³ d'éther qui sont séchés sur Na₂SO₄ et évaporés. Les phénols 6, 7 et 8 sont dosés suivant la méthode habituelle.

Essais 50 a et 50 b .

$$[H_2O_2] = 2 \cdot 10^{-2} \text{ M}, [Fe^{++}] = 10^{-2} \text{ M}, [EDTA] = 10^{-2} \text{ M} [ac. asc.] = 0,5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$$

<u>t, en mn.</u>	<u>[Substrat] $\times 0,112 \cdot 10^{-3}$ moles</u>			<u>Distribution</u>	<u>pH</u>
	<u>0</u>	<u>m</u>	<u>p</u>		
0	I	I	I	33 : 33 : 33	7
1	0,58	0,24	0,18	58 : 24 : 18	7
5	0,36	0,104	0,056	69 : 20 : 11	7

d). Etude de l'oxydation ultérieure des O, m et p méthoxyphénols par le réactif de FENTON-CIER.

On utilise dans des conditions identiques aux précédentes un mélange de 0,112 millimoles de guaïacol (13,6 mg), 0,112 millimoles de m-méthoxy-phénol (13,6 mg) et 0,112 millimoles de p-méthoxy-phénol (13,6 mg). En fin de réaction, les méthoxyphénols restant ont été dosés soit par silylation sur colonne EGSSZ 1% DC 560 7% sur chromosorb Q à 160°C soit après conversion en éther méthylique. Dans ce dernier cas, on ajoute, après la trempe de la réaction par le métabisulfite, 0,8g de soude et 1 cm³ de di-sulfate de diméthyle. Lorsque ce dernier est entièrement dissout, on extrait par 5 à 10 cm³ de benzène et avec le p crésyl méthyl éther comme étalon interne, on injecte à 110°C sur colonne capillaire de squalane de 50m.

<u>t de réaction</u> <u>min.</u>	<u>Substrat x</u> <u>0,112 .10⁻³</u> <u>moles.</u>			<u>Distribution.</u>	<u>pH</u>
	<u>O</u>	<u>m</u>	<u>p</u>		
0	1	1	1	33 : 33 : 33	7
1	0,60	0,55	0,60	34 : 32 : 34	7
2	0,374	0,338	0,405	34 : 30 : 36	7
5	0,118	0,037	0,105	45 : 14 : 41	7

3). Hydroxylation par la méthode de FENTON-CIER. Les esters phényliques:

a). Hydroxylation de l'acétate de phényle; influence du pH

et de la concentration en substrat.

Dans 50 cm³ d'eau, on ajoute 68 mg d'acétate de phényle ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles), 186 mg d'EDTA disodique ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles), 140 mg de FeSO₄ · 7H₂O ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles) et 44 mg d'acide ascorbique ($0,25 \cdot 10^{-3}$ moles). La solution ayant été désoxygénée, on ajoute 1 cm³ d'eau oxygénée 1M (10^{-3} moles) en agitant vigoureusement. Deux minutes après l'addition de l'oxydant, la réaction est trempée par une solution d'hydrosulfite jusqu'à décoloration. Le pH est alors fixé à 8-9 par addition de soude 1N et la solution agitée pendant 2 heures à 40-50°C. Après refroidissement, on sature la solution par du chlorure de sodium, le pH de la solution étant fixé à 2-3. On l'extrait par 500 cm³ d'éther qui sont séchés sur Na₂SO₄ puis évaporés.

50 µl du résidu sont mélangés à 300 µl d'acétonitrile fraîchement distillé et additionné de 150 µl d'hexaméthyl-disilazane (HMDS). La séparation et le dosage des éthers de triméthylsilyle sont effectués sur une colonne EGSSZ 1% DC 560 7% sur chromosorb Q. L'oxyde de phényle est utilisé comme étalon interne dans le dosage direct sur cette même colonne à 180°C.

On a obtenu les résultats suivants ;

$\frac{S}{IO^2}$	$\frac{Fe^{++}}{IO^2}$	$\frac{EDTA}{IO^2}$	$\frac{H_2O_2}{IO^2}$	$\frac{ac. asc.}{IO^2}$	pH	$\frac{o-OH}{\%}$	$\frac{m-OH}{\%}$	$\frac{p-OH}{\%}$	Dis tri bu tion	R ^{dt} to tal OH %	S ré cu- pé- ré-	% OH S con- sommé
1	I	I	2	0,5	4,0	8,1	1,5	5,4	54: 10: 34	I5	75	60%
I	I	I	2	0,5	6,0	10,8	2,3	5,9	57: 12: 31	I9	55	42%
1	I	I	2	0,5	7,75	7	1,5	4,4	54: 12: 34	I3	75	52%
5	I	I	2	0,5	7,75	6	0,4	1,6	75: 5: 20	8	450	I6%

b). Hydroxylation du diméthylamino acétate de phényle
dans les conditions de FENTON-CIER; influence du pH
et concentration en substrat.

Un mode opératoire identique a été appli-
qué au chlorydrate de diméthylamino acétate de phényle
(108 mg: $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles) dans 50 cm^3 d'eau

$\frac{S}{IO^2}$	$\frac{Fe^{++}}{IO^2}$	$\frac{EDTA}{IO^2}$	$\frac{H_2O_2}{IO^2}$	$\frac{ac. asc.}{IO^2}$	pH	$\frac{o-OH}{\%}$	$\frac{m-OH}{\%}$	$\frac{p-OH}{\%}$	Diâ.	OH %	Rec.	% OH S cons
I	I	I	2	0,5	4,0	4,9	2,1	7,0	35:15: 50	I4	80%	70%
I	I	I	2	0,5	6,5	11	2,2	8,8	50: 10: 40	22	65%	63%

S IO ²	Fe ⁺⁺ IO ²	EDTA IO ²	H ₂ O ₂ IO ²	ac.asc. IO ²	pH	o-OH %	m-OH %	p-OH %	Dis.	OH %	Rec	% OH S cons
I	I	I	2	0,5	7 7,5	12,2	1,4	6,4	61: 7: 32	20	60	50
5	I	I	2	0,5	7,0	11,9	1,1	5,0	66; 6: 28	18	4,40	30

c). Hydroxylation du glycinate de phényle par la méthode FENTON-CIER; influence du pH et concentration en substrat.

Un mode opératoire identique est appliqué au bromhydrate de glycinate de phényle (116 mg soient $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles) dans 50 cm³ de solution. Les résultats suivants ont été obtenus :

S IO ²	Fe ⁺⁺ IO ²	EDTA IO ²	H ₂ O ₂ IO ²	ac.asc. IO ²	pH	o-OH %	m-OH %	p-OH %	Dis.	OH %	% OH S cons.
1	I	I	2	0,5	4,0	2,9	0,3	1,8	58: 8: 36	5	25
1	I	I	2	0,5	6,0	6,0	0,6	3,4	60: 6: 34	10	50
I	I	I	2	0,5	7,0	13,5	0,9	3,6	75: 5: 20	18	60
5	I	I	2	0,5	7,0 7,5	8,0	0,5	1,5	80: 5: 15	10	20

Respectivement, Rec : 80, 80, 70, 450.%

d). Hydroxylation du phénol dans les conditions de FENTON-CIER; influence du pH et de la concentration.

Dans 50 cm³ d'eau distillée, on dissout 47 mg de phénol (0,5.10⁻³ moles), 186 mg d'EDTA (0,5.10⁻³ moles), 140 mg de FeSO₄. 7H₂O (0,5.10⁻³ moles), 44 g d'acide ascorbique (0,25.10⁻³ moles) et 0,01M de phosphate disodique. Après avoir désoxygéné la solution et ajusté le pH, on ajoute 1 cm³ d'eau oxygénée 1M. La réaction d'oxydation est arrêtée par addition d'une solution de métabisulfite au bout de 2 minutes. Les diphénoles extraits de la solution saturée de NaCl à pH3 par 500 cm³ d'éther sont dosés suivant la méthode précédente :

S 10 ²	Fe ⁺⁺ 10 ²	EDTA 10 ²	H ₂ O ₂ 10 ²	Ac.asc. 10 ²	pH	o-OH %	m-OH %	p-OH %	Dis.	Ar OH %	Rec	% OH S cons
I	I	I	2	0,5	4,0	8,1	0,2	0,7	90: 2: 8	9	80	45
I	I	I	2	0,5	5,5 6,0	27,2	0,6	4,2	85: 2: 13	32	65	90
I	I	I	2	0,5	7,0 7,5	11,9	0,7	1,4	85: 5: 10	14	75	56
5	I	I	2	0,5	7,0	6	0,3	0,7	85: 5: 10	7	450	14

e). Hydroxylation du phosphate de phényl dans les conditions de FENTON-CIER en présence du couple Fe⁺⁺(EDTA)/Fe⁺⁺⁺(EDTA); influence du pH.

Dans 50 cm³ d'eau distillée, désoxygénée et

maintenue sous azote, on dissout 67 mg de phosphate de phényl ($0,5 \cdot 10^{-3}$ moles), $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles d'EDTA disodique (186 mg) $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (140 mg) et $0,25 \cdot 10^{-3}$ moles d'acide ascorbique. En l'absence de tampon phosphate, on ajuste le pH par H_2SO_4 1N ou NaOH 1N. Après addition d'1 cm³ d'eau oxygénée 1M, agitation de la réaction pendant 2 minutes et trempe par une solution d'hydrosulfite, on ajoute à la solution 100 cm³ de tampon acétique pH 4,5. Le mélange est chauffé pendant 10 heures à 120°C en tube scellé. Après refroidissement, la solution à pH3 est saturée de chlorure de sodium, extraite par 500 cm³ d'éther éthylique qui sont séchés puis évaporés. Le dosage des diphénoles est effectué de la manière précédente. Les résultats sont les suivants

S 10 ²	Fe ⁺⁺ 10 ²	EDTA 10 ²	H ₂ O ₂ 10 ²	AC.Asc. 10 ²	pH	o-OH %	m-OH %	p-OH %	Dis. OH %	Ar. OH %	Rec.	% OH S cons
1	1	1	2	0,5	4,0	20,2	4,5	20,2	45: 10: 45	45	50	90
1	1	1	2	0,5	6,0	15,7	3,1	17,2	42: 9: 49	35	50	70
1	1	1	2	0,5	7,5	13,2	2,1	14,7	44: 7: 49	30	60	75
5	1	1	2	0,5	7,0	21,4	2,5	26,0	43: 5: 52	50	440	83

I). Hydroxylation du méthoxy-I-phénoxy-2-éthane par le
reactif d'HAMILTON.

Dans une solution de 21 g de perchlo-
-rate de sodium ($0,15M$), 16,5 mg de catéchol (15.10^{-5}
moles), 36,5 mg de perchlorate ferrique hexahydraté
($7,9.10^{-5}M$) dans 1000 cm^3 de tampon acétique $0,2M$ à pH
4,3, on met en suspension 1,5g de méthoxy-I-phénoxy-2-
éthane ($0,01$ moles). Tout en agitant fortement la solu-
-tion, on ajoute goutte à goutte à $25^{\circ}C$ 2 cm^3 d'eau oxygé-
-née 10 volumes ($1,75.10^{-3}$ moles). La solution vert
clair passe alors au violet. L'agitation est maintenue
135 minutes. On extrait alors le mélange par 5×1000 cm^3
d'éther qui sont séchés sur Na_2SO_4 puis évaporés.
Les produits d'hydroxylation sont dosés directement en
C.P.V. ou séparés sur colonne silice/célite (mélange :
50:15). On obtient ainsi:

m = 120 mg . Rendement en produit monohydroxylés par
rapport à l'eau oxygénée mise en oeuvre = 40%

Distribution des isomères:

o: m: p = 60: 5: 35

2). Hydroxylation de l'anisole par le réactif d'HAMILTON.

Ig d'anisole soumis aux mêmes conditions opératoires fournit les 3 méthoxyphénols:

m = 115 mg R^{dt} par rapport à H_2O_2 mis en oeuvre: 52%

Distribution : O : m : p : 65 : 3 : 32

Les diminutions de concentration en tampon acétique ne modifie pratiquement pas les rendements et les distributions d'isomères phénoliques dans la réaction d'HAMILTON. Ainsi des essais effectués avec une concentration de $5.10^{-3}M$ se sont traduits par des résultats identiques aux précédents :

Hydroxylation de l'anisole: R^{dt} par rapport à H_2O_2 = 50%

O : m : p = 65 : 3 : 32

Hydroxylation de **I** R^{dt} = 40%

O : m : p = 60 : 5 : 35

I). Hydroxylation de l'anisole par le système UDENFRIEND
sans acide ascorbique (couple $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{EDTA})/\text{Fe}^{\text{III}}(\text{EDTA})$)

a). Dans 1000 cm^3 d'eau distillée, on met en solution 5,56g de sulfate ferreux ($2 \cdot 10^{-2}$ moles) et 7,40g d'éthylènediamine tétracétique ($2 \cdot 10^{-2}$ moles). 0,02 moles d'anisole (1,88g) sont mises en suspension dans le milieu à 25°C . Puis par l'intermédiaire d'un verre fritté on introduit de l'oxygène sous un débit de 300 cm^3 par minute tout en agitant très fortement la solution. Le pH de la solution est contrôlé au moyen d'un pH-mètre (électrode de verre) et maintenu entre 3,5 et 4,0 unités de pH. Après 20 minutes de réaction, la solution est extraite par 4 x 1000 cm^3 d'éther éthylique qui sont séchés sur MgSO_4 . Après évaporation, les résidus sont dosés directement en C.P.V. La distribution d'isomères est déterminée après silylation par le mélange HMDS, TMCS dans la pyridine.

<u>% o-OH</u>	<u>% m-OH</u>	<u>% p-OH</u>	<u>Distribution.</u>	$\frac{R^{dt}}{OH\%}$	<u>Rec.</u> %	<u>OH %</u> <u>S cons</u>
			<u>o</u> : <u>m</u> : <u>p</u>			
2,1	0,8	0,6	61 : 22,5 : 16,5	3,5%	90%	35%

b). La réaction d'UDENFRIEND sans acide ascorbique a été effectuée en ajoutant en 35 minutes 20,02 moles d'anisole (1,88g) en suspension dans 500 cm³ d'eau, la solution de 5,56g (2.10⁻² moles) de FeSO₄ · 7H₂O et 7,40g (2.10⁻² moles) d'EDTA dans 500 cm³ d'eau distillée. Tout en faisant barboter l'oxygène (débit 300 cm³ mn⁻¹) par l'intermédiaire d'un verre filtré, le pH est maintenu à 3,0. Après 1h30 d'agitation, la solution est extraite par 4 x 1000 cm³ d'éther. Les dosages sont effectués comme précédemment. Dans ce cas, les rendements sont les suivants:

<u>% o-OH</u>	<u>% m-OH</u>	<u>% p-OH</u>	<u>Distribution.</u>	<u>Ar OH%</u>	<u>Anisole</u> <u>récupéré</u>	<u>% OH</u> <u>S cons.</u>
			<u>o</u> : <u>m</u> : <u>p</u>			
5,8	1,2	3,0	58 : 12 : 30	10	70	33

2). Hydroxylation du méthoxy-1-phénoxy-2-éthane (I) par le réactif d'UDENFRIEND sans acide ascorbique [couple Fe^{II}(EDTA)/Fe^{III}(EDTA)] .

a). Dans une solution de 5,56g de sulfate ferreux (2.10⁻² moles) et 7,40g d'EDTA (2.10⁻² moles) dans 1000 cm³ d'eau, sont mis en suspension 3,04g de (I) (2.10⁻² moles). On fait barboter de l'oxygène par un verre fritté avec un débit d'environ 700 cm³ par minute. Tout en agitant la solution, on maintient par addition de soude IN ou d'H₂SO₄ IN le pH entre 3,5 et 4,0 unités de pH. Au bout de 20 minutes de réaction, la solution est extraite par 4 x 1000 cm³ d'éther qui sont évaporés après avoir été

séchés sur Na_2SO_4 . Le résidu est dosé en C.P.V. après silylation par l'HMDS dans le THF sur une colonne de QF_I à 10% à 165°C.

<u>% O-OH</u>	<u>% m-OH</u>	<u>% p-OH</u>	<u>Distribution.</u>			<u>% OH</u>	<u>Rec.</u>	<u>% OH</u>
			<u>O:</u>	<u>m:</u>	<u>p</u>			<u>S consommé</u>
2,5	0,2	0,6	74,5	6,0	19,5	3,3	90%	33%

b). La réaction réalisée en ajoutant goutte à goutte 500 cm^3 de solution Fe^{II} , EDTA ($2 \cdot 10^{-2}$ moles) sur une suspension de $2 \cdot 10^{-2}$ moles de (I) dans 500 cm^3 d'eau en faisant barboter de l'oxygène à pH 3,0 a donné les résultats suivants :

<u>% OH</u>	<u>% m-OH</u>	<u>% p-OH</u>	<u>Distribution.</u>			<u>% OH</u>	<u>Rec.%</u>	<u>% OH</u>
			<u>O:</u>	<u>m:</u>	<u>p</u>			<u>S consommé.</u>
6,7	0,3	2,0	75	3	22	9%	80	45%

c). Hydroxylation compétitive entre l'anisole et (I) par le système UDENFRIEND sans acide ascorbique, couple $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{EDTA})/\text{Fe}^{\text{III}}(\text{EDTA})$.

Dans une solution de 2,80g de sulfate ferreux (10^{-2} moles), 3,70g d'EDTA (10^{-2} moles) et 4g d'acétate de sodium dans 3000 cm^3 d'eau distillée, on ajoute 0,94g d'anisole (10^{-2} moles) et 1,5g de méthoxy-I-phénoxy-2-éthane (10^{-2} moles) et on fait barboter de l'oxygène. Au bout de $t=5$ mn, 25 mn et 60 mn, on prélève 1000 cm^3 de solution qui sont extraits par $2 \times 1000 \text{ cm}^3$

d'éther éthylique. Dans le résidu, après séchage et évaporation des solutions, on dose les produits de départ restant et les produits phénoliques dérivés de l'anisole et de (I).

<u>t (mn).</u>	0	5	25	60
<u>Anisole.</u>	-	60:20:20	55:25:20	55:25:20
<u>distribution</u>				
<u>(I)</u>	-	87:4:9	80:4:16	75:5:20
<u>% o-OH anisole.</u>	0	1,2	2,4	2,5
<u>% o-OH (I)</u>	0	1,3	2,0	2,1
<u>% Hydroxy anisole</u>	0	2,0	4,3	4,5
<u>% Hydroxy (I)</u>	0	1,4	2,5	3,4
<u>[Anisole]</u>	I	0,9	1,2	1,1
<u>[I]</u>				

3). Hydroxylation du diméthylamino-I-phénoxy-2-éthane (2)
par le réactif d'UDENFRIEND sans acide ascorbique.

a). Dans 1000 cm³ d'eau distillée, on dissout 2,80g de sulfate ferreux (0,01 moles), 3,70g d'éthylènediamine tétracétate disodique (0,01 mole) et 1,65g de (2). Dans la solution à 25°C, agitée vigoureusement, on fait barboter de l'oxygène sous un débit de 300 cm³ par minute. Le pH contrôlé est maintenu à des valeurs déterminées par addition de soude IN ou d'H₂SO₄ IN. Après 30 minutes de réaction, on

extrait la solution aqueuse par 2 1000 cm³ d'éther éthylique dans la zone de pH de 6,0 à 10,0 unités de pH. L'éther ayant été deshydraté sur Na₂SO₄ et évaporé, on dose le résidu avec ou sans silylation sur une colonne EGSSZ à 1% DC 560 7% sur chromosorb Q à 180°C. La silylation est effectuée en portant à ébullition 50 µl de résidu dans 300 µl de THF avec 150 µl d'HMDS.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau

b). Oxydation ultérieure des dérivés monohydroxylés du diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane par le réactif d'UDENFRIEND sans acide ascorbique.

Un mélange équimoléculaire des 3 phénols isomères 6, 7 et 8, dérivés de 2 (3 x 20 mg soient 3 x 0,112.10⁻³ moles) est dissout dans 50 cm³ d'eau distillée auxquels on rajoute 186 mg d'EDTA di Na (0,5.10⁻³ moles) et 140 mg de FeSO₄ . 7H₂O (0,5.10⁻³ moles). On fait alors barboter de l'oxygène (débit: 300 cm³ par minute) tout en maintenant à 7,0 le pH de la solution. Après extraction, les phénols 6, 7 et 8 restant sont dosés en C.P.V.

<u>t(mn).</u>	<u>Diméthylamino-1-hydroxy phénoxy2 éthane</u> 0,22.10 ⁻² M			<u>Distribution.</u>	<u>pH</u>	<u>Fe⁺⁺</u> 10 ⁻² M	<u>EDTA</u> 10 ⁻² M
	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>				
t = 0	1	1	1	33,3:33,3:33,3	70	1	1
t = 10'	0,75	0,75	0,15	33: 33: 33	7,0	-	-

R.^{tion} de Udenfriend sans ac. asc.
sur 2

n° essai.	S	Fe ⁺⁺ x10 ²	EDTA x10 ²	pH	O ₂ débit cc/mn	R dt oOH	m-OH	p-OH	dis tri bu tion	R dt to tal	S récu péré	% OH S consommé.
25A	I	I	I	3,0 3,5	300	4,2	0,5	2,3	0:60 m: 8 p:32	7,0	90	70
25B	I	I	I	6,5	-IB-	10	2,3	2,9	0:66 m:15 p:19	15,2	80	75
25B ₂	I	0,5	0,5	6,5	-ID-	6,5	1,6	1,6	0:70 m:15 p:15	II	80	55
25B ₃	I	0,1	0,1	6,5	-ID-	1,4	0,2	0,3	0:75 m:10 p:15	1,9	90	20
25C ₁	I	I	I	7,0 7,5	-ID-	2,8	0,35	0,45	0:77 m:10 p:12	3,6	95	73
25C ₂	3	I	I	7,0 7,5	-ID-	3,4	0,4	0,4	0:80 m:10 pp:10	4,2	2,5	10
25C ₃	3	I	I	5,0	-ID-	12	2,8	3,7	0:65 m:15 p:20	18,5	2,6	46

c). Oxydation ultérieure des méthoxyphénols en présence du réactif d'UDENFRIEND sans acide ascorbique.

Mode opératoire identique à b).

<u>t(mn).</u>	<u>Méthoxyphénol</u>			<u>Distribution.</u>			<u>pH</u>	<u>Fe</u>	<u>EDTA</u>
	$0,22 \cdot 10^{-2} M$			<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>		$10^2 M$	$10^2 M$
	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>p</u>						
0	I	I	I	33	33	33	7,0	I	I
10	0,92 : 0,83 : 0,89			35	31	34	7,0	-	-

B). Hydroxylation par l'oxygène activé par Cu^I

I). Hydroxylation du méthoxy-I-phénoxy-2-éthane par le système UDENFRIEND- Cu^I sans acide ascorbique.

$5 \cdot 10^{-3}$ moles de chlorure cuivreux (0,5g) sont dissouts dans 7 cm³ d'acide chlorydrique 4N et ajoutés en 15 secondes dans la suspension de 1g de méthoxy-I-phénoxy-2-éthane ($0,66 \cdot 10^{-2}$ moles) dans 200 cm³ de tampon phosphate pH7, tout en faisant barboter de l'oxygène à travers un verre fritté (débit: 300 cm³/Minute). La solution à 25°C est agitée pendant 10 minutes après l'addition. On extrait 4 fois par 500 cm³ d'éther. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation, on dose le résidu en C.P.V. sur colonne à 10% en QF_I après silylation.

Rendement d'hydroxylation = 0,35 à 0,5%

Distribution = o : m : p: 72:20:8

II). 1g d'anisole ($1,05 \cdot 10^{-2}$ moles) traité suivant le même mode opératoire fournit la distribution suivante:

0 : m : p : 50 : 25 : 25 $R^{dt} \approx 1\%$

III). Hydroxylation du diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane
par le système UDENFRIEND-Cu^I sans acide ascorbique.

Une quantité de chlorure cuivreux (de 0,15 à 2,5g) est dissoute dans 7 cm³ d'acide chlorydrique 4N. On rajoute la solution à 1g de diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane ($6 \cdot 10^{-3}$ moles) dans 200 cm³ de tampon phosphate 0,5M (pH variables), tout en faisant barboter de l'oxygène sous un débit de 300 cm³/minute. Après 15 minutes de réaction, la solution est extraite par 6 fois 500 cm³ d'éther dans la zone de pH 6,0 à 10,0. On évapore l'éther séché sur Na₂SO₄. Le résidu est dosé après silylation par l'HMDS dans le THF. Les résultats sont consignés dans le tableau

-bleau dessous :

$\frac{Cu^I}{10^3 M}$	pH	% o-OH	% m-OH	% Ar-OH	Distribution			S.Rec.%
					O	m	p	
1,5	6,5.7,0	1,0		1,1	0 $\approx$ 90%			90
5,0	6,5.7,0	0,7		1,2	57:	31:	12	90
6,0	6,5.7,0	0,8		1,6	50:	43:	7	80
20,0	6,5.7,0	2,2		5,1	56:	31:	13	80
25,0	6,5.7,0	3,0		6,1	49:	35:	16	80
20,0	5,3	1,0		2,0	50:	38:	12	85
20,0	6,5	1,8		3,0	62:	30:	8	80
20,0	8,0	2,2		3,1	70:	25:	5	70
1,5	7,0	1,3			0 $\approx$ 90%			90
1,5	3,0.3,5	1,0			0 $\approx$ 90%			90

C). Hydroxylation par l'oxygène activé par Ti^{III} .

I). Hydroxylation du méthoxy-1-phénoxy-2-éthane par le système UDENFRIEND- Ti^{III} sans acide ascorbique.

Dans une suspension de 1,5g de phénoxy-1-méthoxy-2-éthane ($10^{-2}M$) dans 1000 cm^3 d'eau distillée et 10 cm^3 de titane à 15% (10^{-2} moles), on fait barboter de l'oxygène (30 cm^3 /minute) pendant 30 minutes (pH 1,0). La solution est extraite par 4 fois 1000 cm^3 d'éther qui sont séchés sur sulfate de sodium. Après évaporation, la distribution des produits phénoliques est déterminée :

O : m : p : 81 : 4 : 15 ($R^{dt} = 0,25\%$).

II). L'anisole, traité dans des conditions opératoires identiques, fait apparaître les distributions suivantes:

Ti^{III}	10^3M		O	:	m	:	p
		$R^{dt} \approx 1\%$	51		36		13
	10						
	0,5		60		4		36

III). Hydroxylation du diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane (2) par le système UDENFRIEND- Ti^{III} .

A une solution de 1g de 2 dans 500 cm^3 d'eau distillée ($1,2 \cdot 10^{-2}M$), on ajoute 0,25 cm^3 d'une solution à 15% de trichlorure de titane ($0,5 \cdot 10^{-3}M$). Dans cette solution à pH7 vigoureusement agitée, on fait barboter de l'oxygène sous un débit de 30 cm^3 /minute. Les produits de réaction sont extraits par 4 fois 500 cm^3 d'éther entre pH 6,0 et 10,0. Après séchage et évaporation des solutions

éthérées, on dose les isomères phénoliques :

O : m : p = 90 : 2 : 8 . (R^{dt} 0,8%)

1). Hydroxylation du méthoxy-1-phénoxy-2-éthane (I) par le système UDENFRIEND avec acide ascorbique.

Dans une solution de 2,8g de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10^{-2}M), 3,70g d'EDTA di-Na (10^{-2}M) et 10,6g d'acide ascorbique ($6 \cdot 10^{-2}\text{M}$) dans 1000 cm^3 d'eau distillée, on ajoute 1,52g de I et on fait barboter de l'oxygène à travers un verre fritté (débit: 300 cm^3 /minute). La solution est extraite après 10 ou 30 minutes par 4 fois 500 cm^3 d'éther qui sont séchés sur Na_2SO_4 . Après évaporation, silylation du résidu et dosage, on obtient:

<u>temps de réaction</u> <u>en minute.</u>	<u>O</u>	<u>: m</u>	<u>: p</u>	<u>R^{dt} %</u>
10	72	23	5	7
30-35	68	17	15	18,0

2). Hydroxylation de l'anisole:

Dans des conditions identiques, les isomères phénoliques obtenus sont répartis selon la distribution suivante:

O : m : p = 46 : 22 : 32 R^{dt} après 30' $\approx$ 15%

3). Hydroxylation du diméthylamino-1-phénoxy-2-éthane (2)

par le système UDENFRIEND avec acide ascorbique.

Mode opératoire pour une réaction-type:

0,82g de 2 (0,01M) dissout dans 500 cm³ d'eau en présence d'acide ascorbique (c = 0,06M) sont additionnés de 1,40g de FeSO₄ · 7H₂O (0,01M) et 1,85g d'EDTA (0,01M) Au bout de 30 minutes d'agitation tout en faisant barboter de l'oxygène, on extrait le mélange par 4 fois 500 cm³ d'éther. Le produit de départ (2) et les dérivés phénoliques sont dosés comme précédemment. Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau suivant.



N° Essai.	Sac asc IO ²	EDTA IO ²	Fe ⁺⁺ IO ²	pH	t. réac- tion	dé bit O ₂ cm ³ /m	R ^{dt} O.OH %	m.OH %	p.OH %	dis tri bu tion	R ^{dt} to tal OH	S récu péré %	%OH S consom- mé.
35 B ₁	I 6	I	I	6,5 7,0	30'	>300	7	2,9	1,7	0:60 m:25 p:15	11,6	60	29
35 B ₂	I 6	0,5	0,5	6,5	30'	>300	11,5	5,3	5,2	0:52 m:24 p:24	22	70	73
35 B ₃	I 6	0,1	0,1	6,5	30'	>300	6,5	5,1	5,5	0:38 m:32 p:30	17	80	85
35 C ₁	I I	I	I	7,0	10'	30	1,0	0,1	0,3	0:73 m: 9 p:18	1,4	95	28
35 C ₂	I I	I	I	7,0	20'	30	3,0	0,3	0,6	0:77 m: 7 p:16	3,9	94	23
35 C ₃	I I	I	I	7,0	40'	30	5,0	0,6	1,4	0:71 m: 9 p:20	7,0	92	18
35 C ₄	I 2	I	I	7,0	20'	30	3,5	0,5	0,9	0:72 m:10 p:18	4,9	92	60
35 C ₅	I 2	0,5	0,5	7,0	20'	30	I	0,13	0,17	0:77 m:10 p:13	1,3	95	26
35 C ₆	I 4	I	I	7,0	20'	30	0,5	0,09	0,11	0:72 m:12 p:16	0,7	95	14

REACTION D'UDENFRIEND (Fe^{II}, EDTA)

SUR 2

N° Essai.	S	ac asc IO ²	EDTA IO ²	Fe ⁺⁺ IO ²	pH	t' réac tion	dé bit O ₂ cm ³ /m	R _{dt} O.OH %	m.OH %	p.OH %	dis tri bu tion	R _{dt} to tal OH	S récu péré %	%OH S conso -mé
35 C ₉	I	6	I	I	7,0	10'	30	0,3	0,1	0,1	0:68 m:I7 p:I5	0,45	98	15
35 C ₈	I	6	I	I	7,0	20'	30	0,7	0,15	0,15	0:68 m:I6 p:I6	I	95	20
35 C ₇	I	6	I	I	7,0	40'	30	1,4	0,3	0,25	0:72 m:I5 p:I3	1,95	92	25
35 C ₉	I	6	I	I	7,0	10'	300	2,1	0,9	0,9	0:78 m:I2 p:I0	2,7	80	13
35 C ₈	I	6	I	I	7,0	20'	300	2,9	0,36	0,36	0:80 m:I0 p:I0	3,6	60	9
35 C ₇	I	6	I	I	7,0	40'	300	4,5	I	0,9	0:71 m:I5 p:I4	6,4	45	12
35 C ₆	I	4	I	I	7,0	20'	300	1,1	0,16	0,24	0:79 m:I2 p:I0	1,4	50	3

REACTION D'UDENFRIEND (Fe EDTA)

SUR 2 (suite)

4). Oxydation ultérieure des ortho, méta et para méthoxyphénols dans les conditions du réactif d'UDENFRIEND avec acide ascorbique.

Un mélange équimoléculaire ($0,112 \cdot 10^{-3} M$) des trois méthoxyphénols est dissout dans une solution de $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles d'EDTA di-Na (186 mg) et $0,5 \cdot 10^{-3}$ moles de $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (140 mg) et $3 \cdot 10^{-3}$ moles d'acide ascorbique (528 mg) dans 50 cm^3 d'eau. Les phénols restant sont dosés :

<u>t</u> <u>minute.</u>	<u>Méthoxyphénol</u>			<u>Distribution</u>			<u>pH</u>	<u>Fe(EDTA)</u> <u>$10^2 M$</u>	<u>ac.</u> <u>asc.</u> <u>$10^2 M$</u>
	<u>$0,22 \cdot 10^{-2} M$</u>	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>o</u>	<u>:</u>	<u>m</u>			
0	I	I	I	33		33	7,0	I	6
10	0,66	0,58	0,575	36		32	7,0	-	-
20	0,31	0,163	0,235	44		23	7,0	-	-

5). Oxydation ultérieure des phénols 6, 7 et 8 dérivés de 2 par le réactif UDENFRIEND avec acide ascorbique.

(Mode opératoire identique à 4).

<u>t</u>	<u>6, 7, 8</u>			<u>Distribution.</u>			<u>pH</u>	<u>Fe(EDTA).</u> <u>$10^2 M$</u>	<u>AC.Asc.</u> <u>$10^2 M$</u>
	<u>$0,22 \cdot 10^{-2} M$</u>	<u>o</u>	<u>m</u>	<u>o</u>	<u>:</u>	<u>m</u>			
0	I	I	I	33		33	7,0	I	6
10	0,95	0,87	0,895	35		32	7,0	-	-
20	0,71	0,63	0,63	36		32	7,0	-	-

BIBLIOGRAPHIE

- (1). ANDRIANOV.K.A, V.V.ASTAKHIN, B.P.NIKIFOROV. Zh Ob Shch Khim. 34 , 914 , (1964).
- (2). ARNOLD.S.I, J.KUBO, A.OGRYZCO. "Oxydation of organic compounds" , Vol III , 77, p.133, (1968).
- (3). AMSAN.J, D.R.KHAN, KEARNS. "Oxydation of organic compounds" Vol III, p.143, (1968).
- (4). ANBAR.M, D.MEYERSTEIN, P.NETA, J.Chem.Soc. (B) , 742, (1966).
J.Phys.Chem. 70 , 2660, (1966).
- (5). BRAY.H.B, W.V.THORPE, K.WHITE. J.Biochem, 46 , 271, (1950).
- (6). BARNARD.D.W.C, C.A.BONTON, D.R.BEWELLYN, K.G.OLDHAM Chemistry And Industry. 3 , 760 , (1955).
- (7). BRUCE.T.C, J.BENKOVIC. "Bio-organic Mechanisms" Vol II , "Metal Ion Catalysis". p.61, p.167, Benjamin Inc , WA, N.Y. (1966).
- (8). BUNTON.C.A, T.A.LEWIS, D.R.BEWELLYN. J.Chem.Soc. 1226, (1956).
- (9). BOBST.A, M.VISCONTINI, Helv.Chim.Acta. 49 , 884 , (1966).
- (10). BARB.W.G, J.H.BAXENDALE, P.GEORGE, K.R.HARGRANE. Trans.Faraday.Soc. 47 , 462 , (1951).
- (11). BAXENDALE.J.H, H.G.EVANS, G.S.PARK. Trans.Faraday. Soc. 42 , 155 , (1946).

- (12). BAER.S, G.STEIN. J.Chem.Soc. 3176 , (1953).
- (13). BOOCKOCK.G, R.J.CVETANOVIC. Can.J.Chem.Soc. 39 , 2436 , (1961).
- (14). BRESLOW.R, L.N.LUKENS. J.Biol.Chem. 235 , 292 , (1960).
- (15). CHANLEY.B.R, E.FRAGESON. J.Am.Chem.Soc. 77 , 4002 (1955).
- (16). CIER.A, C.NOFRE. Bull.Soc.Chim.Fr. 1523 , (1959).
- (17). CHARLOT.G. "L'analyse qualitative et les réactions en solution" . Masson & C^{ie} Ed. P.276 et 142, (1963).
- (18). CHAMBERS.R.D, P.GOGGIN, W.K.R.MUDGRANE. J.Chem.Soc 1804, (1959).
- (19). CHER.M, M.J.DAVIDSON. J.Am.Chem.Soc. 77 , 793, (1955).
- (20). CVETANOVIC.R.J, J.of.Chem.Phys. 30 ,(1), 19,(1959)
- (21). DRUEY.J. Bull.Soc.Chim. 2 ,(5), 1737, (1935).
- (22). DEANS.J.R. Chromatographie, I , 187 , (1968).
- (23). DAVIDGE.H, A.G.DAUTES, J.KENYON, R.F.MASON. J.Chem Soc. 4569, (1958).
- (24). DEWAR.M.J, K.WABAYANASWAMI, J.Am.Chem.Soc. 86 , 2422, (1964).
- (25). DOWNES.R.M, Austral.J.Chem.Soc. II ,154, (1958).
- (26). DIXON.W.T, R.O.C.NORMAN.J.Chem.Soc. 3119, (1963).
- (27). DIXON.W.T, R.O.C.NORMAN.J.Chem.Soc. 97, (1963).
- (28). DORFMAN.L.M, H.J.TAUBE, R.E.BUEHLER.J.Chem.Phys. 36, 3051, (1962).

- (29). DEARDEN.M.B, C.R.E.JEFCOATE, J.R.LINDSAY SMITH.
"Oxydation of organic compounds". Vol III, p.260-
272, Advances in chemistry series, 77, J.Am.Chem.
Soc. Wash. D.C. (1968).
- (30). ELIOPOULO.T. Thèse PARIS, (1951).
- (31). FREEMAN.H.F, C.W.COLVER. J.Am.Chem.Soc. 60, 750,
(1938).
- (32). FREISS.S.L, A.H.SOLOWAY, B.K.MOARSE, W.C.INGERZOLL
J.Am.Chem.Soc. 74, 1305, (1952).
- (33). GEORGE.P. J.Am.Chem.Soc. 4349, (1954).
- (34). GROVENSTEIN.E, A.J.MOSHER. J.Am.Chem.Soc. 92 ,
3816, (1970).
- (35). HAHN.V. Thèse PARIS, (1938).
- (36). HAY.A.W, L.MAIN. Ans.J.Chem. 21, 155, (1968).
- (37). HAMILTON.G.A, J.W.HANIFIN, J.P.FRIEDMAN. J.Am.Chem
Soc. 88, 5269, (1966).
- (39). HAMILTON.G.A, J.P.FRIEDMAN, P.M.CAMPBELL. J.Am.
Chem.Soc. 88, 5266, (1966).
- (38). HAMILTON.G.A, J.P.FRIEDMAN. J.Am.Chem.Soc. 85 ,
1008, (1963).
- (40). HAMILTON.G.A, J.R.GIACIN. J.Am.Chem.Soc. 88, 1584
(1966).
- (41). HABER.F, J.WEISS. Proc.Roy.Soc. 147 A, 332, (1934)
- (42). HAYAISHI.O. "Oxygenases". Acad.Press. N.Y.(1967).
- (43). HUGUES.A.N, M.J.SCHEER, R.KLEIN. J.Phys.Chem. 73
(1), 798, (1969).
- (44). HENRY.P.M, J.Inorg.Chem. 5, 688, (1966).
- (45). ITO.R, T.MIGITA, W.MURIKAWA, O.SIMAMURA. Tetrahe-

- dron. 21 , 955, (1965).
- (46). JANACK.J. J.Qas.Chromatog. 10 (1), 20, (1963).
- (47). JACOVIC.M. Z.Anocy.Allgemein Chem. 288, 324, (1956)
- (48). JULIA.M, J.F.RICALENS. (Résultats non publiés).
- (49). JULIA.M, J.F.RICALENS. C.R.Acad.Science. PARIS. 269, 51, (1969).
- (50). JERINA.D.M, D.R.BOYD, J.W.DALY. Tetrahedron, 6 , 457, (1970).
- (51). JEFDOATE.C.R.E, R.O.C.NORMAN. J.Chem.Soc. (B), 48, (1968).
- (52). JEFDOATE.C.R.E, J.R.LINDSAY SMITH, R.O.C.NORMAN. J.Chem.Soc.(B), 1013, (1969).
- (53). JEFDOATE.C.R.E, R.O.C.NORMAN, J.R.LINDSAY SMITH. "Oxidases And related Redox System". P.145, T.King H.S.Mason, M.Murison, Edt Wiley. N.Y. (1965).
- (54). KNORR. An.Soc.Chem. 7 , () , p.301.
- (55). KARRER.P. HEYNEMANN. Helv.Chim.Acta. 31, 398, (1948)
- (56). KAUFMAN.S. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S. 50, 1085, (1963)
- (57). KAUFMAN.S. J.Biol.Chem. 239, 332, (1964).
D.C. 2712, (1962).
- (58). KLEIN.R, M.D.SCHLEER. J.Phys.Chem. 73 (2), 1598 , (1969).
- (59). LINDSAY SMITH.J.R, R.O.C.NORMAN, J.K.RADDA, J.of. Gas.Chromatog. 1463, (1964).
- (60). LICHT.K, H.KRIEGSMANN. Z.Chem. 5 462, (1965).
- (61). LATIMER.W.M. "Oxydation Potentiels". Prentice Hall Inc. N.Y. (1952).

- (62). LINDSAY SMITH.J.R, R.O.C.NORMAN. J.Chem.Soc. 2897, (1963).
- (63). LINDSAY SMITH.J.R, R.O.C.NORMAN. J.Chem.Soc. 2427, (1949).
- (64). MELRVEIN.H, H.DISSELNKOTTER, F.RAPPEN, H.U.RINTELEN H.VAN DE VLOED. Ann. 604, 151, (1957).
- (65). MANNICH, DRAUZBURG. Archiv Für Pharm. 256, 534, (Beil 6 I 87).
- (66). MERZ.J.H, W.A.WATERS. J.Chem.Soc. 2427, (1949).
- (67). NORMAN.R.O.C, P.R.WEST. J.Chem.Soc. (B), 389, (1969)
- (68). NORMAN.R.O.C, J.R.LINDSAY SMITH. "Oxidases And related Redox Systems". p.131, T.King, H.S.Mason, M.Murrison, Edt Wiley. N.Y. (1965).
- (69). NORD.H. Acta.Chem.Scand. 2, 430, (1955).
- (70). NOFRE.C, A.CIER, A.LEFIER. Bull.Soc.Chim.Fr. 530, (1961).
- (71). NORIO SUGIMOTO SUSUMUOHSHITO. Tanabe Drug Manuf , (B), Japan, 74 77 54, (1956).
- (72). NORMAN.R.O.C, G.K.RADDA. Proc.Chem.Sov. 138, (1962)
- (73). Organic synthese, Coll, Vol III, p.168.
- (74). OCHIA.E. Tetrahedron 20, 1819, (1964).
- (75). PFITZNER.H, H.BAUMANN, D.B.P. 870,149, v.14.3. Angew Chem. 70, n^o 8, 232, (1958).
- (76). PALOMA.J, KENNETT. Ber, 64, 798, (1931).
- (77). ROSNAY (de).J. Thèse PARIS. D.C.Science p.16 (1966)
- (78). RUEY.J.O. Bull.Soc.Chim. (5), 2, 1737, (1935).
- (79). ROITT.J.M, W.A.WATERS. J.Chem.Soc. 3060, (1949).

- (80). SWEETLEY.C.C, R.BENTLEY, M.MAKITA, W.W.WELLS. J.Am. Chem.Soc. 85, 2497, (1963).
- (81). SIGEL.H, D.B.Mc CORMICK. "Account of Chemical Research". 201, (1970).
- (82). STOCK.L.M, H.C.BROWN. "A quantitative treatement of directive effects in aromatic substitution" in V.Gould.Ed. Advances in physical organic chemistry Vol I. Acad.Press. N.Y. p.35, (1963).
- (83). SAITO.E, B.H.BIELSKI. J.Am.Chem.Soc. 4467, (1961).
- (84). SUEHIRO.T. J.Chem.Soc. Japan. 72, 301, (1951).
- (85). STIEFEL.J.H, J.H.WATER, E.BILLIG, R.WILLIAMS, H.B. GRAY. J.Am.Chem.Soc. 67, 3016, (1965).
- (86). SHUPACK.S.I, E.BILLIG, R.WILLIAMS, H.B.GRAY. J.Am. Chem.Soc. 86, 4594, (1964).
- (87). STAUDINGER.K, V.ULLRICH. "Oxidases and related Redox Systems". P.815, T.King, H.S.Mason, M.Murri-son, Edt Wiley. N.Y. (1965).
- (88). SCHEER.M.J, R.KLEIN. J.Phys.Chem. 73 (I), 597, (1969).
- (89). TAUBE.H. J.Gen.Physiol. 49, 29, (1965).
- (90). UDENERIEND.S, C.T.CLARCK, J.AXELROD, B.B.BRODIE. J.Biol.Chem. 208, 731, (1954).
- (91). URI. Chem.Rev. 50, 375, (1952).
- (92). VOLKERT.O, SCHULTE, D.FROHLINDE. Tetrahedron let-ters , 2151, (1968).
- (93). VOGT.L.H, H.M.FAIGENBAUM, S.E.WIBERLEY. Chem.Rev. 63, 269, (1963).
- (94). WETTON.E.A.M, W.L.E.HIGGINSON. J.Chem.Soc. 5890, (1965).

- (95). WEISS.J. Nature. 181, 825, (1958).
 - (96). WASSERMAN.E, R.W.MURRAY. J.Am.Chem.Soc. 86, 4203, (1964).
 - (97). WOLH., BERTHOLD. Org.Synth. 2, p.75, (1929),
Dc 43, 2278 .
 - (98). WILLIAMS.R.T. "Detoxification Mecanisms", Chapman &
Hall, London. (1959).
 - (99). WILLIAMS.R.T. "Enzymes". P.BOYLS, H.Lardy, L.Myr-
-back. Edt. Vol I p.41. Acad.Press. N.Y. (1961).
 - (100). WUTHRICH.K, S.FALLAB. Helv.Chim.Acta. 47, 1440 ,
(1964) .
 - (101). EICH.E, H.ROCHELMEYER. Pharm.Acta.Helv. 109, 41,
(1966).
 - (102). STEIN.G, WEISS.J, JChem .Soc. 1951, 3265.
 - (103). DAVIDSON.A.J, R.O.C.NORMAN. J.Chem.Soc. 1964 ,
5404.
-

